



Bioequivalencias: análisis estadístico del
ibuprofeno.

Mireia Moreno Rivas

Máster bioestadística y bioinformática
Estadística y bioinformática

Marisa Trullás Ledesma

Ferran Brioso Castilla

24/05/2017



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada [3.0 España de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/)

Licencias alternativas (elegir alguna de las siguientes y sustituir la de la página anterior)

A) Creative Commons:



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada [3.0 España de Creative Commons](#)



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual [3.0 España de Creative Commons](#)



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento-NoComercial [3.0 España de Creative Commons](#)



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento-SinObraDerivada [3.0 España de Creative Commons](#)



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento-CompartirIgual [3.0 España de Creative Commons](#)



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento [3.0 España de Creative Commons](#)

B) GNU Free Documentation License (GNU FDL)

Copyright © AÑO TU-NOMBRE.

Permission is granted to copy, distribute and/or modify this document under the terms of the GNU Free Documentation License, Version 1.3 or any later version published by the Free

Software Foundation; with no Invariant Sections, no Front-Cover Texts, and no Back-Cover Texts.

A copy of the license is included in the section entitled "GNU Free Documentation License".

C) Copyright

© (el autor/a)

Reservados todos los derechos. Está prohibido la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la impresión, la reprografía, el microfilme, el tratamiento informático o cualquier otro sistema, así como la distribución de ejemplares mediante alquiler y préstamo, sin la autorización escrita del autor o de los límites que autorice la Ley de Propiedad Intelectual.

FICHA DEL TRABAJO FINAL

Título del trabajo:	<i>Bioequivalencia: análisis estadístico</i>
Nombre del autor:	<i>Mireia Moreno Rivas</i>
Nombre del consultor/a:	<i>Marisa Trullás</i>
Nombre del PRA:	Ferran Brioso Castilla
Fecha de entrega (mm/aaaa):	05/2017
Titulación::	<i>Máster bioestadística y bioinformática</i>
Área del Trabajo Final:	<i>Estadística y bioinformática</i>
Idioma del trabajo:	<i>Castellano</i>
Palabras clave	<i>Bioequivalencia, farmacocinética.</i>
<p>Resumen del Trabajo (máximo 250 palabras): <i>Con la finalidad, contexto de aplicación, metodología, resultados i conclusiones del trabajo.</i></p>	
<p>El presente trabajo tiene la finalidad de dar a conocer qué es la bioequivalencia, qué herramientas estadísticas y bioinformáticas se utilizan para llevar a cabo dichos estudios y a su vez la comprobación de la bioequivalencia entre dos fármacos previamente descritos.</p> <p>Los estudios de bioequivalencia actualmente son de gran importancia debido a que según las normativas de la unión europea y de estados unidos los fármacos genéricos deben de ser bioequivalentes a los de referencia para poder salir al mercado como tales.</p> <p>Para poder dar con la información necesaria se llevaron a cabo procesos de búsqueda bibliográfica, posteriormente se seleccionó un artículo para extraer los datos. Dichos datos fueron analizados estadísticamente con el software R para</p>	

observar si había diferencias significativas entre los dos fármacos, genérico y de referencia.

Los resultados principales fueron que la división de las medias de los datos transformados a logaritmo natural eran iguales a las medias calculadas (1.001, 1.016 y 1.237) y con unos p valores de 0.366, 0.386, 0.830 todos mayores que 0.10 para cada una de las variables AUC (0-∞), AUC (0-12) Y C_{máx} respectivamente.

Por lo tanto resultados concluyeron que ambos fármacos eran bioequivalentes ya que los p valores de los análisis de la varianza y del T test con un nivel de significación del 90% fueron mayores de 0.10. Por lo tanto ambos fármacos son bioequivalentes.

Abstract (in English, 250 words or less):

The purpose of this study is to present what bioequivalence is, what statistical and bioinformatic tools are used to carry out these studies and, in turn, to check the bioequivalence between two previously described drugs.

Bioequivalence studies are currently of great importance because, according to European Union and United States regulations, generic drugs must be bioequivalent to those of reference to be able to go on the market as such.

In order to be able to provide the necessary information, a bibliographic search process was carried out, after which an article was selected to extract the data. These data were analyzed statistically with software R to observe if there were significant differences between the two drugs, generic and reference.

The main results were that the division of the means of the transformed data into natural logarithm were equal to the calculated means (1.001, 1.016 and 1.237) and with p values of 0.366, 0.386, 0.830 all higher than 0.10 for each of the Variables AUC (0-∞), AUC (0-12) and C_{max} respectively.

Results therefore concluded that both drugs were bioequivalent since the p values of analysis of variance and T test with a significance level of 90% were greater than 0.10. Therefore both drugs are bioequivalent..

Índice

1. Introducción.....	1
1.1 Contexto y justificación del Trabajo.....	1
1.2 Objetivos del Trabajo.....	1
1.3 Enfoque y método seguido.....	1
1.4 Planificación del Trabajo.....	2
1.5 Breve resumen de productos obtenidos.....	4
1.6 Breve descripción de los otros capítulos de la memoria.....	4
2. Bioequivalencia.....	6
2.1. Bioequivalencias en función de los países.....	8
2.2. Participantes.....	10
2.3. Diseño.....	11
2.4. Realización del estudio.....	12
2.5. Análisis estadístico de los parámetros.....	13
3. Farmacocinética y parámetros.....	15
3.1. Definición.....	15
3.2. Parámetros farmacocinéticos.....	15
4. Estudio seleccionado.....	18
4.1. Resumen del estudio.....	18
5. Diseño.....	19
6. Fármaco.....	21
6.1. Usos.....	21
6.2. Administración y dosis.....	21
6.3. Contraindicaciones.....	22
6.4. Advertencias.....	23
6.5. Posibles efectos secundarios.....	24
7. Herramientas estadísticas.....	25
7.1. ANOVA.....	25
7.2. T Student.....	27
7.3. Estadística descriptiva.....	28

8. Herramientas bioinformáticas	29
8.1. R Project.....	30
9. Estudio estadístico	32
9.1. Datos.....	32
9.2. Realización del estudio estadístico.....	36
9.3. Conclusiones del estudio.....	55
10. Discusión	56
11. Conclusiones	58
11.1. Lecciones aprendidas.....	58
11.2. Objetivos cumplidos.....	58
11.3. Seguimiento de la planificación.....	59
11.4. Líneas de trabajo futuras.....	59
12. Glosario:	60
13. Bibliografía	62
14. Anexos	64

Lista de figuras

Ilustración 1. Diagrama de la planificación de los hitos del trabajo realizado con Google calendar.....	3
Gráfico 1. Grafico que representa la concentración plasmática en función del tiempo, se observan los parámetros farmacocinéticos $T_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{a}x}$ representados. AUC sería el área bajo la curva que observamos. [13].....	16
Tabla 1. Ejemplo del diseño de ANOVA.....	26
Tabla 2. Ejemplo de tabla ANOVA para cada una de las variables AUC y $C_{m\acute{a}x}$, en los estudios de bioequivalencias.....	26
Tabla 3. Concentraciones plasmáticas y tiempos de muestreo de las dos formulaciones (multifuentes y referencia).....	33
Gráfico 2. Curva de concentración plasmática respecto al tiempo.....	33
Tabla 4. Tabla de los datos farmacocinéticos del medicamento multifuente descrito en el artículo [5] y utilizados para realizar el estudio estadístico.....	34
Tabla 5. Tabla de los datos farmacocinéticos del medicamento de referencia descrito en el artículo [5] y utilizados para realizar el estudio estadístico.....	35
Markdown 1. Markdown del tratamiento de los datos y los estadísticos principales con R Studio.....	38
Tabla 6. Resumen estadístico de las variables seleccionadas: AUC (0-t), AUC (0- ∞), $C_{m\acute{a}x}$	39
Markdown 2. Markdown de la transformación logarítmica de los datos, de la creación de nuevos documentos que posteriormente serán útiles y los estadísticos principales con R Studio.....	42

Markdown 3. Markdown del análisis de las varianzas de los datos sin transformar y de los transformados logarítmicamente mediante ANOVA.....	46
Markdown 4. Markdown del análisis de las medias de los datos transformados logarítmicamente mediante T test.....	47
Markdown 5. Markdown del análisis de las medias de los datos transformados logarítmicamente mediante T test.....	48
Tabla 7. Tabla ANOVA para la variable AUC (0-12) con los datos sin modificar.....	50
Tabla 8. Tabla ANOVA para la variable AUC (0-∞) con los datos sin modificar.....	50
Tabla 9. Tabla ANOVA para la variable C _{máx} con los datos sin modificar.....	50
Tabla 10. Tabla ANOVA para la variable T _{máx} con los datos sin modificar...	51
Tabla 11. Tabla ANOVA para la variable Ka con los datos sin modificar.....	51
Tabla 12. Tabla ANOVA para la variable Ke con los datos sin modificar.....	51
Tabla 13. Tabla ANOVA para la variable C _{máx} con los datos sin modificar.....	51
Tabla 14. Tabla ANOVA para la variable C _{máx} con los datos sin modificar.....	52
Tabla 15. Tabla ANOVA para la variable AUC (0-12) con los datos transformados en logaritmo natural.....	52
Tabla 16. Tabla ANOVA para la variable AUC (0-∞) con los datos transformados en logaritmo natural.....	52

Tabla 17. Tabla ANOVA para la variable $C_{m\acute{a}x}$ con los datos transformados en logaritmo natural.....52

Tabla 18. Resumen de medias del medicamento de referencia y el multifuente. Cociente entre las medias de los medicamentos.....52

Tabla 19. Tabla resumen del T test realizado para las medias de los datos transformados al cociente del logaritmo entre el medicamento multifuente y el de referencia (M/R), demostrando que las medias son iguales que las calculadas anteriormente a partir de las medias de cada grupo (multifuente y referencia) de los datos transformados a logaritmo (tabla 6)..... 53

Tabla 20. Resumen del t test de comparación de medias entre grupos (multifuente y referencia) de cada uno de los parámetros (AUC (0-12), AUC (0- ∞) y $C_{m\acute{a}x}$) con los datos transformados al logaritmo natural.....54

1. Introducción

1.1. Contexto y justificación del Trabajo

El estudio de las bioequivalencias entre medicamentos resulta un punto clave a la hora de decidir aportar al mercado un nuevo medicamento genérico [1] [2]. El presente trabajo pretende dar a conocer las bioequivalencias, comprender la importancia de los elementos estadísticos e informáticos a la hora de realizar bioequivalencias y destacar su importancia en la política sanitaria. Obteniendo así un informe general de en qué consisten las bioequivalencias y la realización del procedimiento estadístico de uno de los medicamentos más utilizados: el ibuprofeno. [5]

1.2. Objetivos del Trabajo

- Buscar y definir qué herramientas bioinformáticas y estadísticas aplicamos en cada caso.
- Conocer cómo aplicarlas dependiendo de la bioequivalencia y de los fármacos con los que estemos llevando a cabo el estudio.
- Evaluar y comparar fármacos.
- Concluir si los fármacos son bioequivalentes o no.

1.3. Enfoque y método seguido

Las estrategias posibles que se plantean para la realización del trabajo son:

- realizar un trabajo bibliográfico teórico ahondando en el tema de las bioequivalencias;
- realizar un estudio de bioequivalencias desde cero;
- una combinación de las estrategias previamente descritas.

Se decidió realizar la tercera opción combinando un enfoque teórico y práctico, pudiendo conocerse así las herramientas informáticas y estadísticas de primera mano. En la parte teórica se utilizan diferentes fuentes de información la mayoría procedentes de la biblioteca de la UOC. En la parte práctica se seleccionó un artículo del cual se extrajeron los datos para volver a realizar la parte estadística del estudio de bioequivalencias

1.4. Planificación del Trabajo

Tareas a realizar:

- Búsqueda bibliográfica
- Resumen de la búsqueda
- Elección de las herramientas bioinformáticas y bioestadísticas más representativas y utilizadas
- Definición y aplicación cada una de las herramientas escogidas
- Búsqueda de fármacos con algún tipo de controversia previamente descritos en otros estudios
- Elección de las herramientas adecuadas para el estudio
- Realización del estudio de bioequivalencias:
 - Descripción de los fármacos y sus características
 - Evaluar y comparar los fármacos.
 - Concluir si los fármacos son bioequivalentes o no.

Planificación temporal:

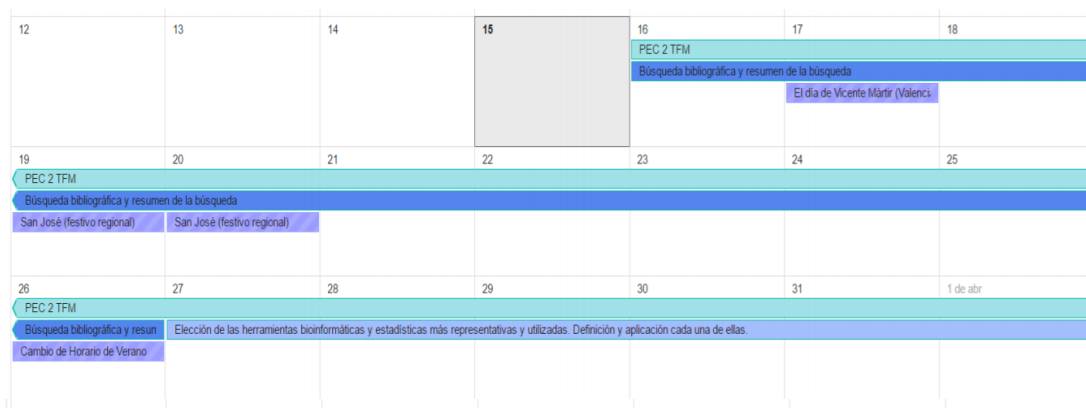




Ilustración 1. Diagrama de la planificación de los hitos del trabajo realizado con Google calendar.

1.5. Breve resumen de productos obtenidos

El producto obtenido es un informe que contiene:

- Resumen teórico: explicación de en qué consisten los estudios de bioequivalencias y las herramientas utilizadas para realizar el análisis correspondiente.
- Estudio estadístico: Análisis estadístico de un estudio previamente realizado con el fármaco ibuprofeno.

1.6. Breve descripción de los otros capítulos de la memoria

La memoria consta de 10 capítulos exceptuando la introducción:

2. Bioequivalencia: descripción e introducción sobre qué es un estudio de bioequivalencias y en términos generales cómo se realiza.
3. Farmacocinética y parámetros: descripción del concepto de farmacocinética y de los principales parámetros que se utilizaran en el estudio.
4. Estudio seleccionado: justificación y descripción del artículo seleccionado.
5. Diseño: descripción del diseño del artículo seleccionado para realizar el apartado estadístico.
6. Fármaco: descripción del fármaco del estudio escogido: usos, administración y dosis, contraindicaciones, advertencias y posibles efectos secundarios
7. Herramientas estadísticas: descripción de las herramientas utilizadas en la mayoría de estudios de bioequivalencias.
8. Herramientas bioinformáticas: descripción las herramientas bioinformáticas utilizadas en la mayoría de estudios de bioequivalencias.
9. Estudio estadístico: realización del estudio estadístico del artículo de bioequivalencias previamente seleccionado.
10. Discusión: comparación del estudio seleccionado y el trabajo estadístico realizado con un estudio similar.

11. Conclusiones: descripción de las conclusiones del trabajo:

- Reflexión crítica sobre el logro de los objetivos planteados inicialmente.
- Análisis crítico del seguimiento de la planificación.
- Metodología utilizada.
- Mención a las líneas de trabajo futuro.

12. Glosario: definición de las palabras relevantes utilizadas dentro de la memoria.

13. Bibliografía: lista numerada de las referencias bibliográficas utilizadas dentro de la memoria.

14. Anexos

2. Bioequivalencia

Los costes de los medicamentos se han incrementado y, por consiguiente, este aspecto se ha convertido en un punto de gran magnitud en la política sanitaria; así pues, todo ello compromete los presupuestos de los pacientes particulares, las aseguradoras proveedoras de medicamentos y los sistemas nacionales de salud. [1]

Una de las maneras de limitar este gasto farmacéutico previamente mencionado es la existencia en el mercado farmacéutico de medicamentos originales, o innovadores¹, y otros fármacos llamados multifuente o genéricos². Los medicamentos genéricos suelen tener un menor costo que el de los originales durante el periodo de protección de patente o de exclusividad en el mercado. [1]

¹ **Medicamentos originales:** medicamentos pertenecientes al laboratorio fabricante, con patente vigente. [2]

² **Medicamento genérico:** es aquel vendido bajo la denominación del principio activo, que es bioequivalente a la marca original, con igual composición, forma farmacéutica y biodisponibilidad que ésta. [2]

La presencia de medicamentos genéricos ha sido favorecida por muchos proveedores con el objetivo de abaratar costos, así poder sustituir a los medicamentos originales que suelen tener un precio mayor. En algunos países se han sustituido dichos medicamentos por fármacos genéricos reduciendo así los costes y el creciente gasto farmacéutico. [1]

Un medicamento genérico es un fármaco que contiene un principio activo, ya conocido y previamente desarrollado, e inventado por otros investigadores. El costo de este tipo de productos es menor que el de los originales porque su desarrollo y comercialización es mucho más sencilla. Todo lo dicho implica que no se tiene que demostrar su eficacia y seguridad en largos y costosos ensayos clínicos. Con todo ello, los fabricantes de los medicamentos genéricos tienen que demostrar que su formulación contiene el mismo principio activo que el original y que el medicamento genérico se comporta en el organismo de la misma manera, es decir, se debe demostrar su bioequivalencia³. [1]

Los medicamentos genéricos son equivalentes al original en cuanto a su principio activo, pero pueden diferenciarse por otros componentes como sería: los saborizantes, estabilizadores y otros excipientes. Por otra parte, el proceso de fabricación y el laboratorio también pueden ser distintos. [1]

Los estudios de Bioequivalencia son estudios de biodisponibilidad comparada *in vivo* que tienen por objetivo demostrar que el medicamento genérico posee un aceptable grado de similitud con el original, es decir, demuestra que ambos medicamentos presentan un comportamiento farmacocinético tan semejante que son bioequivalentes. [2] Expertos y autoridades han propuesto diversas formas de establecer dichas equivalencias entre fármacos, como pueden ser: la realización de pruebas de disolución *in vitro*, ensayos clínicos comparativos,

³ **Bioequivalencia** ausencia de diferencias significativas en la biodisponibilidad del ingrediente activo en el lugar de acción del fármaco. [1]

estudios farmacodinámicos o estudios de biodisponibilidad ⁴comparada in vivo. [1]

Alrededor del 60% de las formas farmacéuticas que se utilizan una vez que los fármacos están autorizados para su comercialización son diferentes de las probadas inicialmente. Este cambio en las formas farmacéuticas hace necesario disponer de estudios farmacocinéticos que describan y comparen la biodisponibilidad, es decir la velocidad y la cantidad de fármaco que el organismo podrá utilizar para que ejerza un efecto farmacológico, entre las formulaciones iniciales y las definitivas y así poder establecer la relación entre la cantidad de fármaco disponible y su velocidad de disposición con el efecto terapéutico obtenido. [1]

Así pues, la demostración de la bioequivalencia entre dos medicamentos (original y genérico) es de gran importancia ya que, si se comprueba tal hecho, el fármaco genérico podrá ser substituido por el original en el mercado. [1] Con todo ello podemos concluir que, se da la necesidad de demostrar la equivalencia entre ambos fármacos y, por consiguiente, se convierte en trascendente la forma de establecer dicha equivalencia. [1]

2.1. Bioequivalencias en función del país (UE, OMS y FDA)

La implementación de normativas de bioequivalencia y biodisponibilidad se un hecho en la mayoría de países ya que, garantizan la eficacia y seguridad de todos los medicamentos comercializados. [20]

En Estados Unidos de Norteamérica (EEUU) y en Europa la forma clásica de garantizar la equivalencia entre formulaciones diferentes es la bioequivalencia.

⁴ **Biodisponibilidad** velocidad y magnitud de absorción de un fármaco desde una forma de dosificación hasta su sitio de acción (biofase) en el organismo. [2]

[1]. Otros países utilizan el término y el concepto de medicamento genérico de diversa manera; por ejemplo, para referirse a medicamentos copia de otros, aunque no se haya extinguido el periodo de protección de patente. Igualmente, tal hi como hemos mencionado, se han incorporado normativas sobre bioequivalencia con distintos requisitos, de acuerdo con cada contexto nacional específico, y dependiendo de las características de las sustancias activas, de los riesgos para la salud o de la disponibilidad de recursos para desarrollar estudios más exigentes. [1]

En muchos países existen intereses para establecer definiciones y regulación respecto de los estudios de bioequivalencia in vivo y para la aceptabilidad de estudios in vitro. Incluso en EEUU y en Europa existe la posibilidad de solicitar, para un número limitado de medicamentos, autorizaciones de productos genéricos basadas en la demostración de la equivalencia mediante pruebas in vitro (bioexención). A pesar de ello, la metodología de estas pruebas es más exigente que la de los habituales controles de calidad y el sistema continúa siendo excepcional, de manera que en esas latitudes la autorización de medicamentos genéricos descansa en la demostración de la bioequivalencia mediante estudios de biodisponibilidad comparada in vivo. [1]

En Europa y en EEUU sólo se pueden comercializar medicamentos genéricos una vez que se han extinguido los derechos de patente, requiriéndose, además, una evaluación técnica y administrativa que garantice que se cumplen las exigencias establecidas por la ley sobre calidad, seguridad y eficacia. [1]

Unión Europea

La Unión Europea (UE) ha establecido que un producto farmacéutico genérico es un producto medicinal que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancia activa, la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia y cuya bioequivalencia haya sido demostrada por estudios de bioequivalencias adecuados. Por lo tanto, según la definición de la UE se asume que la demostración de la bioequivalencia farmacocinética es la

condición necesaria para poder afirmar que dos medicamentos con la misma cantidad de un mismo principio activo producen el mismo efecto por lo tanto, se pueden utilizar datos farmacocinéticos en lugar de datos clínicos para establecer la equivalencia. [1] [2]

Organización Mundial de la Salud

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se habla de bioequivalencia cuando dos especialidades medicinales, siendo equivalentes o alternativas farmacéuticas⁵, tienen biodisponibilidades que son semejantes después de la administración en la misma dosis molar, en tal grado, que pueda esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos. [2]

Estados Unidos

En Estados Unidos hasta finales de los años setenta los fármacos genéricos habían sido comercializados sin la realización de los respectivos estudios de bioequivalencias. Debido a eso habían surgido bastantes problemas de seguridad y eficacia con genéricos de digoxina, fenitoína, antidepresivos tricíclicos o antidiabéticos orales. La Food and Drug Administration (FDA) estableció la necesidad de la comparación farmacocinética para la demostración de la bioequivalencia entre dos formulaciones de un mismo principio activo, basado en la cantidad total de fármaco absorbido, medido como el Área Bajo la Curva (AUC) de las concentraciones del fármaco frente al tiempo y en la velocidad de absorción, medida como la Concentración máxima (C_{máx}). Fue a principios de los años noventa cuando se establecieron los parámetros que actualmente se siguen utilizando para establecer bioequivalencia. [1] [2]

⁵ **Alternativas farmacéuticas:** productos medicinales que contienen el mismo principio activo, pero en diferente preparación química (sal, éster, etc), forma de dosificación, potencia, etc. [2]

2.2. Participantes

Los participantes de los estudios de bioequivalencias son voluntarios. Se trata de individuos sanos a los cuales se les revisa el estado de salud mediante el examen físico, historia clínica, pruebas de laboratorio de rutina, orina, heces, HIV, inmunología para hepatitis B y C [11]. Dependiendo del medicamento con el cual se esté llevando el estudio se llevarán a cabo unos determinados criterios de exclusión e inclusión. Según la OMS los sujetos deben [12]:

- ser adultos sanos de 21 a 55 años de ambos sexos si el fármaco es para ambos
- no consumidores de alcohol
- no presentar antecedentes en consumo de drogas y /o alcohol
- preferiblemente no fumadores
- tener un peso corporal dentro del rango normal de acuerdo a las tablas de vida aceptadas
- no presentar enfermedades orgánicas o sistemáticas importantes
- los resultados de sus evaluaciones médica y de laboratorio dentro de valores clínicamente aceptables
- tener una alta probabilidad de cumplimiento de los procedimientos establecidos en el protocolo: ingesta de las formulaciones, obtención de muestras de sangre, visitas de seguimiento y requerimientos adicionales para llevar a cabo el estudio
- haber firmado el consentimiento

2.3. Diseño

En un estudio de bioequivalencia inicialmente se plantea el objetivo: demostrar la bioequivalencia entre dos fármacos, uno genérico y uno original. Posteriormente, se planifica su realización de manera que sea posible dar una respuesta adecuada; es decir, cómo se debe realizar el estudio, en quién debe de efectuarse, qué dosis se debe utilizar, cuántas muestras y a qué tiempos, qué se debe medir, qué características debe tener el método de análisis de las

muestras biológicas y, por último, cómo se deben analizar e interpretar los resultados obtenidos. [1]

En nuestro caso, el diseño de los estudios de bioequivalencia es el de un ensayo clínico cruzado y con asignación aleatoria de dos secuencias de tratamiento, con dos períodos y con administración de una dosis única de los fármacos en estudio en cada uno de los periodos (diseño cruzado 2x2). [1]

Los participantes del estudio reciben las dos formulaciones que se estudian, pero en diferente orden. Lo que se asigna aleatoriamente no es el fármaco, sino el orden en el que lo recibirán, es decir la secuencia de tratamiento (secuencia referencia-test o secuencia test referencia). [1]

Los días de duración del estudio se denominan periodo, durante el cual se administra una dosis única de cada una de las formulaciones, generalmente en ayunas. Entre cada administración de fármaco existe un periodo de lavado, de una duración suficiente para permitir que se hayan eliminado del organismo todo el medicamento y sus metabolitos, antes de administrar la segunda dosis. Habitualmente, es suficiente esperar un mínimo de cinco días de medias para asegurar la completa eliminación y evitar efectos residuales de las formulaciones. [1]

En la mayoría de los fármacos, la variabilidad intrasujeto es menor que la intersujeto, por lo que el diseño cruzado permite un tamaño muestral menor, ya que cada sujeto actúa como control de sí mismo, eliminando la variabilidad interindividual. [1]

2.4. Realización del estudio

El tamaño muestral de los ensayos de bioequivalencia es el principal factor del que depende la probabilidad de concluir erróneamente que dos formulaciones no son bioequivalentes. Por lo tanto, cuanto mayor es la variabilidad de los

parámetros farmacocinéticos mayor es el número de participantes del estudio. No obstante, dicho tamaño dependerá de factores como serían los recursos económicos de los que se dispone.

Para evitar interferencias en el estudio todas las condiciones ambientales que rodean la realización del estudio y a sus participantes se estandarizan al máximo posible; la administración de los fármacos en estudio se realiza de forma estandarizada e idéntica a todos los participantes. [2]

Según las normas consenso de la Unión Europea (EMEA) y los Estados Unidos (FDA) se considera que dos formulaciones son bioequivalentes cuando la diferencia en la velocidad y la magnitud de la absorción entre ellas es inferior al 20% (diferencias medias entre formulaciones comprendidas entre 0,8 y 1,2). [1]

En términos de intervalos de confianza la condición para que el similar sea considerado bioequivalente al original es que logre demostrar, con una confianza del 90%, que el cociente M/R (M: concentraciones sanguíneas o de exposiciones sistémicas al fármaco tras la administración del medicamento multifuente; R: concentraciones sanguíneas o de exposiciones sistémicas al fármaco tras la administración del medicamento referencia) de medias de AUC y $C_{m\acute{a}x}$ se ubique entre 0.8 y 1.25. El medicamento T debe además registrar similar $T_{m\acute{a}x}$ que el R. [2]

2.5. Análisis estadístico de los parámetros

El análisis estadístico que se utiliza consiste en que la hipótesis nula es que las dos formulaciones son diferentes (bioinequivalentes), de tal forma que si asumimos un error alfa de 0.05 la probabilidad de que se concluya erróneamente que dos formulaciones son bioequivalentes es de sólo un 5%. Con un poder estadístico de un 80% tendremos una probabilidad de un 20% de no ser capaces de demostrar la bioequivalencia de dos formulaciones que realmente sí lo son. [2]

El límite para aceptar la bioequivalencia entre dos medicamentos se encuentra en una diferencia de 20% en las concentraciones del fármaco activo en sangre, resultado de la variabilidad permitida en las características de composición, de circunstancias ambientales y particulares de los pacientes, no posee relevancia desde el punto de vista clínico para la inmensa mayoría de los fármacos. [1]

El estudio estadístico se realiza mediante el **ANalysis Of VAriance (ANOVA)** que permite identificar en que magnitud contribuyen los factores secuencia, periodo, tratamiento y variabilidad interindividual al resultado final del estudio y si alguno de ellos incide de forma decisiva en la obtención de una conclusión. El ANOVA informa si existe diferencia estadísticamente significativa entre los factores mencionados, pero no la magnitud ni del sentido de las diferencias. [2]

Cuando realizamos un estudio de bioequivalencia, las diferencias que se encuentran entre las dos formulaciones se pueden deber a distintos factores: [2]

- El orden en el que se administran las formulaciones (efecto secuencia)
- El día en que se realiza la administración de cada una de ellas o el periodo de administración (efecto periodo)
- El posible efecto del fármaco administrado en el primer periodo sobre el fármaco administrado en el segundo periodo (efecto de arrastre o “carry-over”)
- La formulación de la que se trate (efecto tratamiento)
- Al comportamiento del fármaco en los individuos a los que se administra que puede llegar a ser diferente (variabilidad interindividual)
- Conjunto de factores aleatorios o variabilidad residual

Es fundamental antes de realizar el análisis de la bioequivalencia comprobar que no existe efecto periodo, secuencia, de arrastre ni de tratamiento. El hallazgo de un efecto periodo nos sugiere que existe algún tipo de problema en la realización del estudio: diferencias en el manejo, análisis y almacenamiento de las muestras biológicas (por lo que todas las muestras del mismo individuo de los dos periodos deberían analizarse simultáneamente), diferencias climáticas,

dietéticas, actividad física, etc. La existencia de efecto de arrastre nos indica un mal diseño del ensayo (periodo de lavado insuficiente) y suele invalidar los resultados del estudio para extraer conclusiones sobre la bioequivalencia. [2]

Por lo tanto para que dos formulaciones se consideren bioequivalentes: [2]

- La diferencia en **la velocidad y la magnitud** de la absorción entre ellas debe ser **inferior a 20%**
- Se necesita un **intervalo de confianza del 90%** para el cociente de las medias de AUC y $C_{m\acute{a}x}$ (con transformación logarítmica) para T y R comprendido entre 80% y 125%.

3. Farmacocinética y parámetros

3.1. Definición

La farmacocinética es la ciencia que estudia el movimiento de un fármaco dentro del cuerpo, por lo tanto, estudia cómo se desplaza desde su absorción hasta la circulación general, cómo se distribuye el medicamento en los órganos y cómo se elimina. [13]

3.2. Parámetros farmacocinéticos

Máxima concentración plasmática ($C_{m\acute{a}x}$)

Parámetro que permite evaluar de forma subjetiva la cantidad y la velocidad del fármaco absorbido. [13]

Permite evaluar la cantidad absorbida porque el valor de $C_{m\acute{a}x}$ es proporcional a la cantidad de fármaco ingresado a la circulación general. A su vez cuanto, más lenta sea la velocidad de absorción más baja será $C_{m\acute{a}x}$ y aparecerá más tarde. En el capítulo de estudio estadístico, apartado de datos se explica con más detalle cómo se calculó la $C_{m\acute{a}x}$ en el estudio seleccionado. [13]

Tiempo estimado en el que se alcanza la máxima concentración (T_{máx})

Parámetro indicador de la velocidad del proceso de absorción tanto si esta es de orden uno como orden cero. Por lo tanto, cuando el medicamento se absorbe rápidamente el valor de T_{máx} es muy pequeño. En cambio, si la velocidad de absorción del medicamento es lenta T_{máx} es más alto ya que el tiempo en el que se produce C_{máx} es más tarde. [13]

En el caso de un proceso de absorción de orden cero, T_{máx} indica el momento en el que el ingreso de medicamento al organismo ha finalizado que coincide con el comienzo de la fase de eliminación del medicamento. [13]

Área bajo la curva de concentración plasmática (AUC)

El área bajo la curva de concentración plasmática es la integral de las concentraciones plasmáticas. Es decir, sería equivalente al sumatorio de todas las posibles infinitas concentraciones plasmáticas que puedan existir (AUC (0- ∞)). [13]

En un experimento solo disponemos de un número finito de concentraciones por consiguiente debemos estimar este parámetro. Un procedimiento empleado para estimar el ABC es el método trapezoidal. El método trapezoidal consiste en asumir que las concentraciones experimentales se hallan unidas por rectas y estas rectas estarían formadas por infinitas concentraciones estimadas. La proyección imaginaria de una recta desde cada concentración experimental a la abscisa (tiempo) divide el área que se halla por debajo de la curva en una sumatoria de trapecios que equivalen a las AUC parciales (AUC 0-12). El procedimiento algebraico para integrar las concentraciones estimadas es equivalente al cálculo de un área de superficie (AUC parcial), y la suma de las AUC parciales da lugar al AUC total. [13]

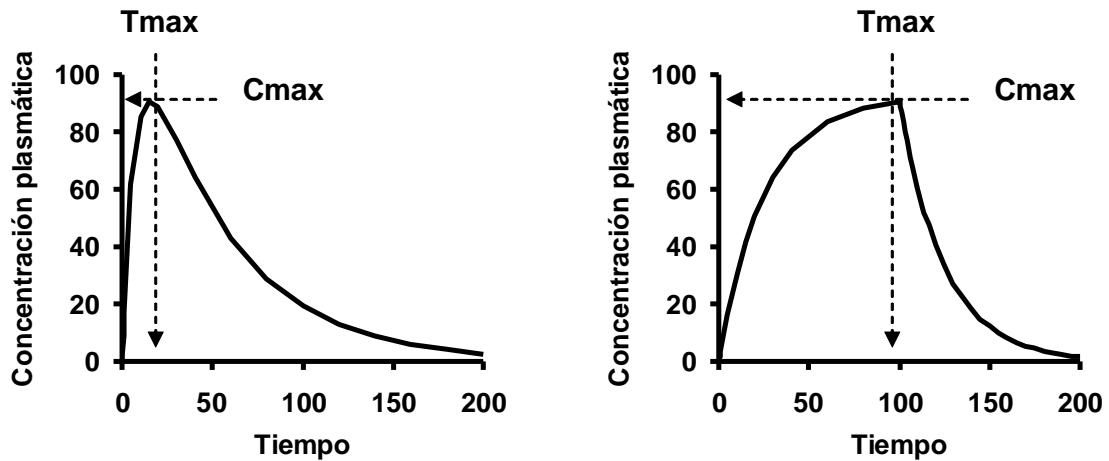


Gráfico 1. Grafico que representa la concentración plasmática en función del tiempo, se observan los parámetros farmacocinéticos $T_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{a}x}$ representados. AUC sería el área bajo la curva que observamos. [13]

Constante de eliminación y semivida de eliminación (K_e y $t_{1/2}$)

La semivida de eliminación es el tiempo en el cual las concentraciones iniciales del fármaco han disminuido a la mitad. Nos permite tener una idea concreta de la magnitud de la velocidad con que el medicamento es eliminado y se puede utilizar estimar los intervalos entre administraciones. Se calcula dividiendo el logaritmo natural de 2 (0.693) por el valor de k_e :

$$t_{1/2el} = \frac{\ln 2}{k_{el}} = \frac{0.693}{k_{el}}$$

La constante de eliminación la podríamos definir como la velocidad con la que el fármaco se elimina del organismo y se calcularía a partir de la fórmula anterior. [13]

Constante de absorción (K_a)

En la administración extravascular de fármacos nos encontramos con una nueva constante, la constante de absorción que es la velocidad con la que los tejidos y órganos absorben el medicamento. [13]

4. Estudio seleccionado

4.1. Selección del estudio

Inicialmente el estudio de bioequivalencias se pretendía realizar de un medicamento más poco común entre la población: la testosterona; debido al hecho que se encontraron muy pocos estudios de bioequivalencias en tal compuesto, causó que no se pudiera realizar tal análisis. Posteriormente se escogió un medicamento mucho más común como es el ibuprofeno (capítulo 6). De dicho fármaco se han elaborado hay bastantes artículos que hacen referencia, por lo tanto, resultó más sencillo el hallazgo de un artículo con los datos utilizados para realizar el estudio estadístico. Así pues, los motivos principales por los cuáles se escogió el estudio de bioequivalencia del ibuprofeno 400mg tabletas fueron su fácil ejecución y la disposición de los datos.

4.2. Resumen del estudio

El estudio seleccionado se titula: ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DEL Ibuprofeno 400 mg TABLETAS; sus autores son: Ofelia Villalva-Rojas, Miguel Grande-Ortíz, Juan Ortiz, Jacqueline Isasi, Dula Yantas, Víctor Fiestas; fue publicado en 2007 por la revista Peru Med Exp Salud pública. El texto completo se adjunta en el anexo. [5]

El estudio consiste en la determinación de la biodisponibilidad de dos formulaciones de ibuprofeno 400mg tabletas y comparar el medicamento multifuente (genérico) con el de referencia (Motrin® 400mg). Se diseñó un estudio abierto, randomizado, cruzado, dos periodos con siete días de lavado. Se seleccionó a 12 voluntarios sanos de ambos sexos con una edad comprendida entre 21 y 48 años. De los cuales se extrajeron 4ml de sangre

después de haber ingerido el medicamento para determinar la cuantificación plasmática de ibuprofeno. La bioequivalencia se determinó con los parámetros farmacocinéticos de área bajo la curva AUC (0-t), AUC (0-∞) y concentración máxima (C_{máx}). [5]

5. Diseño

El artículo seleccionado [5] consiste en un estudio de bioequivalencia de tipo abierto, randomizado, cruzado, en dos periodos, con siete días de lavado.

Inicialmente se seleccionaron catorce voluntarios sanos de ambos sexos, según los criterios de inclusión y exclusión señalados por la OMS. Las edades de los voluntarios se situaban entre 21 y 48 años edad, el peso entre 52 y 79 kg, la talla entre 1,47 y 1,73 m y el índice de masa corporal entre 21,41 y 26,70. Todos los participantes obtuvieron resultados normales en los análisis de laboratorio y con resultados negativos para VIH, hepatitis B y C. [5]

Los voluntarios permanecieron en ayunas durante diez horas. Cada voluntario ingirió una tableta de ibuprofeno de 400 mg del medicamento multifuente o de referencia. Después de la administración del medicamento, se colectó 4 ml de sangre a cada voluntario a los siguientes intervalos: 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 5,0, 6,0; 8,0 y 12 horas, utilizando edetato de potasio como anticoagulante. [5]

Las concentraciones de ibuprofeno se determinaron mediante un método analítico validado, en el equipo de cromatografía líquida acoplado a detector de masas (LCMS/MS), modelo TSQ Quantum Discovery Max, marca Thermo Finnigan (USA). [5]

El ibuprofeno y el diclofenaco se extrajeron del plasma de los voluntarios, tomando 200 µl de plasma y 50 µl de diclofenaco sódico (0,1 ug/ml), más 100 µl de ácido fosfórico (1,4 M), mediante extracción líquida/líquida, con éter dietílico: hexano (80:20 v/v), se evaporó y el residuo se reconstituyó con 200 µl de fase móvil. Las muestras se procesaron con el software Xcalibur Core Data System – versión 1,4 del equipo LC-MS/MS. [5]

Las pruebas de estabilidad de ibuprofeno y diclofenaco fueron determinadas tanto para el almacenamiento como para el proceso analítico:

- La prueba de congelamiento-descongelamiento se realizó con los QC en tres ciclos por 72 horas, cuyas muestras se congelaron a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se descongelaron a temperatura ambiente. [5]
- La estabilidad a corto plazo se realizó a temperatura ambiente durante seis horas, también con los mismos QC. [5]
- La estabilidad a largo plazo se determinó con los QC almacenados durante sesenta días a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, cuyos resultados se compararon con QC recién preparadas. [5]
- La estabilidad de las soluciones stock de ibuprofeno ($10\text{ }\mu\text{g/ml}$) y diclofenaco ($10\text{ }\mu\text{g/ml}$), almacenadas durante siete días a temperatura $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, se compararon con muestras frescas a las mismas concentraciones. [5]
- La estabilidad de los controles de calidad se determinó en el automuestreador a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 24 horas. [5]

6. Fármaco

El ibuprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas. Se ha convertido en los últimos años en el analgésico más utilizado, según IMS Health en los primeros diez meses de 2011 fueron vendidos 89 millones de envases en el territorio español. Es uno de los medicamentos indispensables según la Organización Mundial de la Salud (OMS). [3]

Stewart Adams, John Nicholson, Andrew RM Dunlop, Jeff Bruce Wilson y Colin Burrows descubrieron el compuesto y posteriormente en 1961 fue patentado. [3]

6.1. Usos

El ibuprofeno, gracias a sus diferentes propiedades, se utiliza para tratar:

- El dolor leve o moderado (cefalea, dolor dental, dolor muscular, dolor tras cirugía, molestias de la menstruación). [3]
- La fiebre. [3]
- Los cuadros inflamatorios, como los que se presentan en artritis, artritis reumatoide (AR) y artritis gotosa. [3]
- La inflamación no reumática (bursitis, sinovitis, capsulitis, esguince u otros tipos de lesiones inflamatorias de origen traumático o deportivo). [3]
- La dismenorrea. [3]
- El acné. [3]

6.2. Administración y dosis

Existen versiones del medicamento orales (sobres y comprimidos) y rectales (supositorios). Las dosis recomendadas dependen de la finalidad del tratamiento:

- Tratamiento antiinflamatorio: la dosis recomendada es de unos 1.200-1.800 mg/día administrados en varias dosis. Dónde la dosis total diaria no debería exceder de 2.400 mg. [3][4]
- Tratamiento analgésico y antipirético: La dosis recomendada es de 400-600 mg cada 4-6 horas dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento. [3][4]
- Tratamiento antidismenorreico: La dosis recomendada es de 400-600 mg, cada 4-6 horas, dependiendo de la intensidad de los síntomas. [3][4]

6.3. Contraindicaciones

El ibuprofeno no está recomendado:

- En niños menores de 12 años. [3]
- En embarazadas en el primer y segundo trimestre de embarazo. [4]

Está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a ibuprofeno o a otros AINE. [4]
- En pacientes con un historial previo de reacción alérgica (AAS u otros AINE). [4]
- Pacientes que padezcan o hayan padecido: asma, rinitis, urticaria, pólipos nasales, angioedema. [4]
- En pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE. [4]
- En pacientes con una úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (con 2 o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados). [4]
- En pacientes con antecedentes de úlcera péptica/hemorragia recurrente.
- En pacientes con una enfermedad inflamatoria intestinal activa. [4]
- En pacientes que padezcan insuficiencia cardiaca grave. [4]
- En pacientes con diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación.[4]

- En el tercer trimestre de embarazo debido al cierre prematuro del ductus arteriosus, el aumento del riesgo de hemorragia materno-fetal y posible disminución de la contractilidad uterina. [4]
- En pacientes con insuficiencia hepática grave. [4]
- En pacientes con insuficiencia renal grave. [4]

6.4. Advertencias

El ibuprofeno aparte de tener propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas:

- Reduce eficacia de: furosemida, diuréticos tiazídicos. [4]
- Reduce efecto hipotensor de: β -bloqueantes, IECA, antagonistas de la angiotensina II. [4]
- Riesgo de hiperpotasemia con: diuréticos ahorradores de potasio.
- Reduce efecto de la mifepristona. [4]
- Aumenta niveles plasmáticos de: digoxina, fenitoína y litio. [4]
- Aumenta toxicidad de: metotrexato, hidantoínas, sulfamidas, baclofeno. [4]
- Potencia lesiones gastrointestinales con: salicilatos, fenilbutazona, indometacina y otros AINE. [4]
- Aumenta efecto de: hipoglucemiantes orales e insulina. [4]
- Efecto aditivo en la inhibición plaquetaria con: ticlopidina. [4]
- Aumenta riesgo de hematotoxicidad de: zidovudina. [4]
- Potencia tiempo de sangrado de: anticoagulantes. [4]
- Aumenta riesgo de nefrotoxicidad con: tacrolimús, ciclosporina. [4]
- Riesgo aumentado de hemorragia y úlcera gastrointestinal con: corticosteroides, bifosfonatos o oxipentifilina, inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2. [4]
- Riesgo de hemorragia con: ginkgo biloba, trombolíticos. [4]
- Concentraciones plasmáticas aumentadas por: probenecid y sulfipirazona.[4]
- Efecto disminuido por: resinas de intercambio iónico (colestiramina). [4]
- Potencia toxicidad de: tacrina. [4]

- Potencia el efecto nefrotóxico de: aminoglucósidos. [4]

6.5. Posibles efectos secundarios

El ibuprofeno tiene los siguientes posibles efectos secundarios:

- Náuseas. [3]
- Pérdida del apetito. [3]
- Aumento de peso inexplicable. [3]
- Ampollas. [3]
- Sarpullidos. [3]
- Dolor de espalda. [3]
- Comezón. [3]
- Urticaria. [3]
- Fiebre. [3]
- Hinchazón de los ojos, la cara, los labios, la lengua, la garganta, los brazos, las manos, los pies, los tobillos o las pantorrillas. [3]
- Dificultad para respirar o tragar. [3]
- Ronquera. [3]
- Dolor en la parte superior derecha del abdomen. [3]
- Coloración amarillenta en la piel o los ojos. [3]
- Síntomas parecidos a los de la gripe. [3]
- Palidez. [3]
- Cansancio excesivo. [3]
- Visión borrosa, cambios en el color de la visión u otros problemas de la visión. [3]
- Latidos del corazón rápidos. [3]
- Orina turbia, descolorida o sanguinolenta. [3]
- Dificultad o dolor al orinar. [3]
- Ojos enrojecidos o doloridos. [3]
- Rigidez en el cuello. [3]
- Dolor de cabeza. [3]
- Agresividad. [3]
- Confusión. [3]

7. Herramientas estadísticas

7.1. ANOVA

En los estudios de Bioequivalencias se utiliza **ANOVA** (Análisis de la Varianza) de un factor con los datos transformados a logaritmo natural [5]. La hipótesis nula consiste en que los medicamentos son distintos, por lo tanto, que la $C_{m\acute{a}x}$ y el área bajo la curva (AUC) son distintas en cada caso.

ANOVA con un factor es un modelo lineal en el que la variable analizada ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) solo depende de un factor (tipo de medicamento; genérico y original) por lo tanto las causas de variabilidad son englobadas en una componente aleatoria que se denomina error experimental. [6] Puede simplificarse como:

$$X_{ij} = \mu + \alpha_i + \epsilon_{ij}$$

Para realizar éste modelo se deben asumir las siguientes condiciones:

- μ es una constante común a todos los niveles
- α_i es el efecto producido en cada nivel
- Los efectos de los niveles no son independientes
- ϵ_{ij} es la parte de la varianza no explicada por μ ni por α . Debe seguir una distribución normal
- Las observaciones proceden de poblaciones normales
- Las muestras son aleatorias e independientes
- Dentro de cada nivel las observaciones son independientes entre si
- Todas las observaciones de la variable tienen la misma varianza (homocedasticidad)

<i>Factor (2 niveles)</i>	<i>Observaciones de X (C_{máx} o AUC)</i>
<i>Original</i>	X11 x12.....x1n1
<i>Genérico</i>	X21 x22.....x2n1

Tabla 1. Ejemplo del diseño de ANOVA

El resultado obtenido al realizar un ANOVA de un factor queda reflejado en una tabla ANOVA para un factor, normalmente compuesta por grados de libertad de variación, libertad (Df), suma de cuadrados (Sum Sq), media de cuadrados (Mean Sq), estadístico F (F value) y pvalor Pr(>F). (Tabla 2).

Dependiendo del nivel de significación que escojamos, por defecto escogeremos 0.95; la hipótesis nula será aceptada cuando el p-valor sea superior a 0.05 y la hipótesis alternativa será aceptada cuando el p-valor sea inferior a 0.05.

El ANOVA es una generalización de la prueba t Student (explicada a continuación) ya que t y F son equivalentes al comparar 2 grupos (referencia y multifuente).

Tabla 2. Ejemplo de tabla ANOVA para cada una de las variables AUC y C_{máx}, en los estudios de bioequivalencias.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	Estadístico F	Pvalor
Tipo de medicamento	K-1	SSqm	MSqm = SSqm/K-1	MSqm/SSqm	
Error	n-K	SSqe	MSqe = SSqm/n-K	MSqe/SSqe	
Total	n-1	SSqt			

Nota: K: número de medicamentos, n: número de observaciones, SSqm: suma de cuadrados del medicamento: variación atribuida al medicamento, SSqe: suma

de cuadrados del error: variación atribuida al error, MSqm: media de cuadrados del medicamento, MSqe: media de cuadrados del error.

El resultado del ANOVA nos aportará si hay diferencias entre todas las variables entre los dos grupos, así poder saber si hay que escoger alguna variable más a parte de AUC y C_{máx}.

7.2. T Student

La prueba **t-Student** es una prueba de significación paramétrica que se utiliza para contrastar si las medias en de dos poblaciones son iguales y realizar el cálculo los intervalos de confianza⁶ dónde encontraríamos dicha media. La hipótesis nula es que las medias son iguales; la hipótesis alternativa es que las medias son diferentes. [19] El nivel de significación lo estipulamos nosotros, siguiendo el mismo criterio que en el estudio de bioequivalencia seleccionado, es 0.90. [5] Por lo tanto si obtenemos un pvalor superior a 0.10 aceptaremos la hipótesis nula rechazando la hipótesis alternativa. Sin embargo, si obtenemos un pvalor inferior a 0.10 aceptaremos la hipótesis alternativa rechazando la hipótesis nula.

En el estudio estadístico de los datos utilizaremos dos t Student una comparando las medias de los dos grupos y una comparando la media de un conjunto de datos transformado (log M/R) con una media previamente calculada. Para observar si existen diferencias entre los grupos.

Prueba bilateral o de dos colas

En la t Student bilateral se comparan las medias de dos muestras para conocer si hay diferencias entre sí. La hipótesis nula es: las medias de las dos

⁶ **Intervalo de confianza:** Rango estimado de valores que es probable que incluya un parámetro de población desconocido, en este caso sería la media.

poblaciones son iguales; la hipótesis alternativa es: las medias de las dos poblaciones son diferentes. [19]

Prueba unilateral o de una cola

En la t Student unilateral se comparan las medias de dos muestras para conocer si una es mayor o menor que la otra. La hipótesis nula es: la media de la población A es mayor a la media de la población B o la media de la población A es menor a la media de la población B; la hipótesis alternativa es: la media de la población A no es mayor que la de la población B o la media de la población A no es menor que la de la población B.[19]

7.3. Estadística descriptiva

Los principales estadísticos que se calculan en el estudio para observar las características de los datos son:

- La media se define como el sumatorio de los datos dividido entre el total de los datos. [7]

$$\bar{X} = \sum X_i / N$$

- La varianza se define como la media aritmética de las desviaciones al cuadrado respecto a la media de la distribución estadística con la que trabajamos. [9]

$$\sigma^2 = \sum (X_i - \bar{X})^2 / N$$

- La desviación estándar se define como la raíz cuadrada de la varianza. [8]

$$\sigma = \sqrt{\sigma^2}$$

8. Herramientas bioinformáticas

El cálculo de la estadística comparativa se suele realizar con Excel. [11]

Para la ejecución estadística del ANOVA y las comparaciones de medias se utilizan softwares con paquetes estadísticos específicos como pueden ser:

- Equiv test es un software utilizado en estudios de bioequivalencias que proporciona numerosas pruebas e intervalos de confianza, así como un amplio conjunto de cálculos farmacocinéticos. Tiene la característica adicional de calcular los siguientes parámetros farmacocinéticos : [16]
 - $C_{m\acute{a}x}$.
 - $T_{m\acute{a}x}$,
 - AUC (0-t)
 - AUC(t- ∞),
 - AUC(0- ∞)
 - AUC (0-t)/AUC(0- ∞)
 - AUMC(0-t), AUMC(0- ∞)

Podemos observar cómo en el estudio de Hugo Cohen-Sabban y Maria Gonzalez Yibirín en 2011 utilizan dicho software. [11]

- R es un software libre es utilizado para computación y gráficos estadísticos [16]. Incluye:
 - Un centro de datos eficaz de manipulación y almacenamiento
 - Un conjunto de operadores para el cálculo de matrices
 - Una gran colección de herramientas intermedias para el análisis de datos
 - Herramientas para el análisis y la realización de gráficos
 - Un lenguaje bien desarrollado, simple y eficaz

R será el software utilizado para llevar a cabo el estudio estadístico del ibuprofeno en el capítulo 8.

La evaluación estadística de los datos farmacocinéticos se lleva a cabo mediante los tests previamente descritos en el capítulo anterior con los softwares anteriormente mencionados (Excel, R, Equiv Test). Posteriormente los

resultados pueden ser verificados con el programa STATA 7.0 (Ofelia Villalba-Rojas et al., 2007). Stata es un paquete de software estadístico completo e integrado que proporciona todo lo necesario para el análisis de datos, gestión de datos y gráficos. [17]

8.1. R Project

R es el software seleccionado para llevar a cabo el estudio estadístico porque es un software libre, con el que se ha trabajado anteriormente y de fácil comprensión.

Mediante dicho software se pueden realizar tanto los cálculos de estadística descriptiva como las comparaciones. [18]

- Estadística descriptiva:[18]
 - Media: mediante la función $\text{mean}(x)$
 - Varianza: mediante la función $\text{var}(x)$
 - Desviación estándar: mediante la función $\text{sd}(x)$
- Comparaciones:[18]
 - ANOVA: mediante la función $\text{aov}(\text{formula}, \text{data}, \text{projections}, \text{qr}, \text{contrast} \dots)$. Realiza análisis de la varianza. Se crea un objeto, de regresión lineal en nuestro caso, con los datos que estamos trabajando mediante la función lm y que depende de uno o más factores. Se seleccionan los siguientes parámetros:
 - Formula: la fórmula del modelo,
 - Data: los datos con los que trabajamos,
 - Projections: (opcional) proyecciones del modelo.
 - Qr: (opcional)descomposición por QR
 - Contrasts: (opcional) lista de contrastes entre los factores de la fórmula.

El resultado obtenido lo podemos observar mediante la función summary que nos muestra la tabla ANOVA.

- T test: mediante la función $\text{t.test}(x, \dots)$. Realiza la comparación de las medias y se pueden seleccionar los siguientes parámetros:
 - Alternative (hipótesis alternativa):

- Two.sided (por defecto): las medias son diferentes.
- Greater: la media de x es más grande.
- Less: la media es de x más pequeña.
- Mu: valor que indica la diferencia entre las medias.
- Paired: si quieres realizar un paired t-test.
- Var.equal: indica si las varianzas son iguales o diferentes
 - True
 - False
- Conf.level: número que indica el nivel de confianza, en nuestro caso 0.90.
- Formula: función que indica una posible variable que dependa de un factor.
- Data: matriz o dataframe opcional que contenga las variables a las que afectará la fórmula.
- Subset: vector opcional que indica un grupo específico de observaciones.
- Na.action: función que indica la posibilidad de que haya valores faltantes en los datos con los que trabajamos.

El resultado obtenido es el t.test de las medias con los intervalos de confianza y el pvalor.

9. Estudio estadístico

9.1. Datos

Los datos con los que se lleva a cabo el estudio estadístico son los resultados de los parámetros farmacocinéticos del artículo previamente mencionado: ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DEL Ibuprofeno 400 mg TABLETAS.

El estudio se llevó a cabo con catorce voluntarios. Pero la evaluación se realizó sólo en doce porque dos de ellos no cumplieron lo establecido por el modelo de Wagner-Nelson.

Las concentraciones plasmáticas y los tiempos de muestreo de ambas formulaciones se muestran en la tabla 3. Podemos observar que la $C_{m\acute{a}x}$ se encuentra en 18.51 para el medicamento multifuente y en 17.93 para el medicamento de referencia. El $T_{m\acute{a}x}$ para el fármaco multifuente es de 3 horas y para el fármaco de referencia es de 2.5 horas. La curva de concentración plasmática respecto al tiempo está representada en el gráfico 2.

Tiempo extracción de la muestra (horas)	Multifunte (µg/ml)	Referencia (µg/ml)
0.5	4.18	6.66
1	7.22	12.43
1.5	11.48	15.36
2	15.39	18.70
2.5	16.26	17.93
3	18.51	17.43
3.5	18.50	15.02
4	14.91	12.17
5	10.81	6.78
6	6.28	4.40
8	2.73	2.11
12	0.66	0.52

Tabla 3. Concentraciones plasmáticas y tiempos de muestreo de las dos formulaciones (multifunte y referencia).

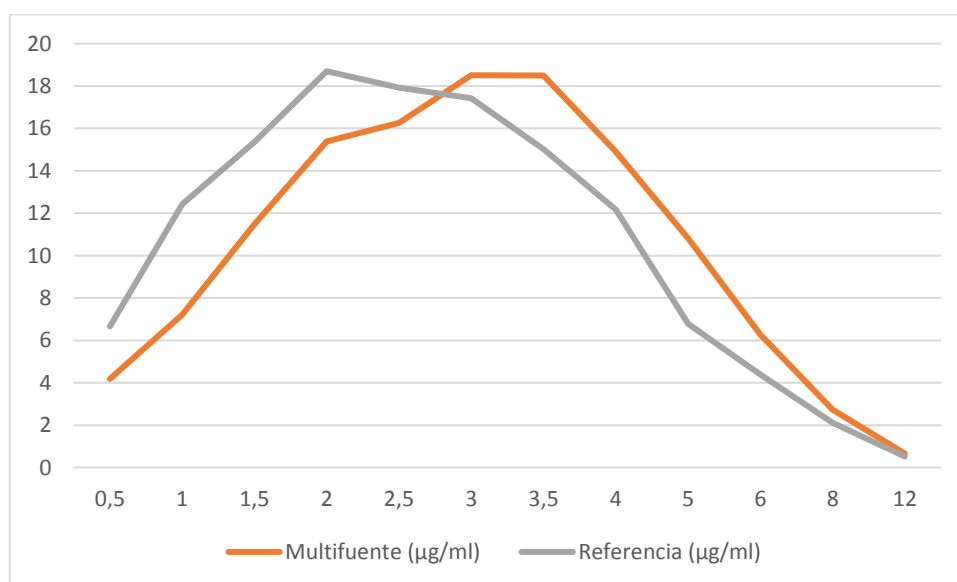


Gráfico 2. Curva de concentración plasmática respecto al tiempo.

Voluntario	AUC (0-12)	AUC (0-∞)	C _{máx}	T _{máx}	ka	ke	T1/2	%AUC Extrap
1	74.5	76.3	10.9	2.56	0.38	0.40	1.72	2.32
2	93.9	95.5	25.6	0.75	3.37	0.35	1.99	1.66
3	81.1	83.2	15.4	1.86	0.76	0.36	1.92	2.45
5	124.0	131.8	16.8	2.85	0.40	0.30	2.29	5.91
7	77.7	79.5	18.5	1.15	1.77	0.35	2.01	2.11
8	72.5	72.9	15.0	1.78	0.62	0.51	1.36	0.44
9	81.0	81.7	17.8	1.57	0.92	0.42	1.65	0.96
10	84.6	85.3	16.9	1.83	0.66	0.45	1.55	0.83
11	122.1	124.7	24.3	1.83	0.70	0.42	1.66	2.01
12	79.8	80.9	15.1	1.91	0.67	0.40	1.73	1.36
13	80.7	81.9	17.3	1.62	0.88	0.41	1.67	1.47
14	70.2	70.7	19.0	1.13	1.54	0.45	1.56	0.67

Tabla 4. Tabla de los datos farmacocinéticos del medicamento multifuente descrito en el artículo [5] y utilizados para realizar el estudio estadístico.

Voluntario	AUC (0-12)	AUC (0-∞)	C _{máx}	T _{máx}	ka	ke	T1/2	%AUC Extrap
1	61.0	62.2	12.1	1.73	0.86	0.37	1.89	2.00
2	75.9	79.1	13.9	1.74	1.00	0.29	2.37	4.03
3	83.3	84.2	24.9	0.82	2.70	0.42	1.66	1.01
5	97.0	103.4	19.7	0.78	3.85	0.23	3.05	6.27
7	89.0	91.0	19.1	1.37	1.37	0.33	2.10	2.21
8	80.8	81.2	22.4	1.09	1.62	0.45	1.53	0.52
9	63.9	65.2	14.7	1.35	1.29	0.37	1.87	2.03
10	109.4	110.2	24.1	1.62	0.80	0.46	1.49	0.73
11	62.0	62.5	13.9	1.58	0.84	0.46	1.50	0.72
12	70.3	71.3	15.0	1.51	1.08	0.37	1.90	1.41
13	112.2	113.7	22.2	1.74	0.83	0.38	1.84	1.29
14	69.6	70.0	15.2	1.67	0.69	0.51	1.35	0.46

Tabla 5. Tabla de los datos farmacocinéticos del medicamento de referencia descrito en el artículo [5] y utilizados para realizar el estudio estadístico.

Entre todos los datos farmacocinéticos calculados en estudio original se escogieron AUC (0-t) (AUC_{0-∞}) y C_{máx} (tabla 2 y 3). Según Ofelia Villalva-Rojas et al. El área bajo la curva AUC (0-t) de la concentración respecto al tiempo hasta el último punto con concentración cuantificable (C_t) se calculó mediante el método de los trapecios. La constante de eliminación (ke) se calculó mediante regresión logarítmica lineal de las concentraciones en la fase de eliminación terminal. El cálculo del AUC hasta el infinito (AUC_{0-∞}) se realizó mediante la adición de la razón C_t / ke al AUC_{0-t}. La concentración máxima (C_{máx}) y el T_{máx} se derivaron de los datos experimentales y el tiempo de vida media se derivó del cálculo $\ln(2) / ke$. [5]

9.2. Realización del estudio estadístico

El análisis se realizó mediante el software R Studio. Los datos fueron exportados al software renombrándolos mydata (markdown a continuación).

```
mydata <- read.table("datos.txt", sep=" ")
names(mydata) <- c("Voluntario", "AUC(0-12)", "AUC(0)", "Cmáx", "Tmáx", "ka", "ke", "t1/2", "%AUCExtrap", "Medicamento")
```

mydata

```
## Voluntario AUC(0-12) AUC(0) Cmáx Tmáx ka ke t1/2 %AUCExtrap
## 1 1 74.5 76.3 10.9 2.56 0.38 0.40 1.72 2.32
## 2 2 93.9 95.5 25.6 0.75 3.37 0.35 1.99 1.66
## 3 3 81.1 83.2 15.4 1.86 0.76 0.36 1.92 2.45
## 4 5 124.0 131.8 16.8 2.85 0.40 0.30 2.29 5.91
## 5 7 77.7 79.5 18.5 1.15 1.77 0.35 2.01 2.11
## 6 8 72.5 72.9 15.0 1.78 0.62 0.51 1.36 0.44
## 7 9 81.0 81.7 17.8 1.57 0.92 0.42 1.65 0.96
## 8 10 84.6 85.3 16.9 1.83 0.66 0.45 1.55 0.83
## 9 11 122.1 124.7 24.3 1.83 0.70 0.42 1.66 2.01
## 10 12 79.8 80.9 15.1 1.91 0.67 0.40 1.73 1.36
## 11 13 80.7 81.9 17.3 1.62 0.88 0.41 1.67 1.47
## 12 14 70.2 70.7 19.0 1.13 1.54 0.45 1.56 0.67
## 13 1 61.0 62.2 12.1 1.73 0.86 0.37 1.89 2.00
## 14 2 75.9 79.1 13.9 1.74 1.00 0.29 2.37 4.03
## 15 3 83.3 84.2 24.9 0.82 2.70 0.42 1.66 1.01
## 16 5 97.0 103.4 19.7 0.78 3.85 0.23 3.05 6.27
## 17 7 89.0 91.0 19.1 1.37 1.37 0.33 2.10 2.21
## 18 8 80.8 81.2 22.4 1.09 1.62 0.45 1.53 0.52
## 19 9 63.9 65.2 14.7 1.35 1.29 0.37 1.87 2.03
## 20 10 109.4 110.2 24.1 1.62 0.80 0.46 1.49 0.73
## 21 11 62.0 62.5 13.9 1.58 0.84 0.46 1.50 0.72
## 22 12 70.3 71.3 15.0 1.51 1.08 0.37 1.90 1.41
```

```
## 23      13  112.2 113.7 22.2 1.74 0.83 0.38 1.84    1.29
## 24      14   69.6  70.0 15.2 1.67 0.69 0.51 1.35    0.46
```

```
## Medicamento
```

```
## 1 multifuente
```

```
## 2 multifuente
```

```
## 3 multifuente
```

```
## 4 multifuente
```

```
## 5 multifuente
```

```
## 6 multifuente
```

```
## 7 multifuente
```

```
## 8 multifuente
```

```
## 9 multifuente
```

```
## 10 multifuente
```

```
## 11 multifuente
```

```
## 12 multifuente
```

```
## 13 referencia
```

```
## 14 referencia
```

```
## 15 referencia
```

```
## 16 referencia
```

```
## 17 referencia
```

```
## 18 referencia
```

```
## 19 referencia
```

```
## 20 referencia
```

```
## 21 referencia
```

```
## 22 referencia
```

```
## 23 referencia
```

```
## 24 referencia
```

```
summary(mydata)
```

```
## Voluntario  AUC(0-12)  AUC(0)  Cmax
```

```
## Min. : 1.000  Min. : 61.00  Min. : 62.20  Min. :10.90
```

```
## 1st Qu.: 4.500  1st Qu.: 71.95  1st Qu.: 72.50  1st Qu.:15.00
```

```
## Median : 8.500  Median : 80.75  Median : 81.45  Median :17.10
```



```

## Mean :7.917 Mean :84.02 Mean :85.77 Mean :17.91
## 3rd Qu.:11.250 3rd Qu.:90.22 3rd Qu.:92.12 3rd Qu.:20.32
## Max. :14.000 Max. :124.00 Max. :131.80 Max. :25.60
## Tmáx ka ke t1/2
## Min. :0.750 Min. :0.3800 Min. :0.2300 Min. :1.350
## 1st Qu.:1.300 1st Qu.:0.6975 1st Qu.:0.3575 1st Qu.:1.558
## Median :1.620 Median :0.8700 Median :0.4000 Median :1.725
## Mean :1.577 Mean :1.2333 Mean :0.3942 Mean :1.819
## 3rd Qu.:1.792 3rd Qu.:1.4125 3rd Qu.:0.4500 3rd Qu.:1.938
## Max. :2.850 Max. :3.8500 Max. :0.5100 Max. :3.050
## %AUCEstrap Medicamento
## Min. :0.440 multifuente:12
## 1st Qu.:0.805 referencia :12
## Median :1.440
## Mean :1.870
## 3rd Qu.:2.135
## Max. :6.270

sd(mydata$`AUC(0-12)`)

## [1] 17.65779

sd(mydata$`AUC(0)`)

## [1] 18.7361

sd(mydata$Cmáx)

## [1] 4.161617

```

Markdown 1. Markdown del tratamiento de los datos y los estadísticos principales con R Studio.

	<i>AUC (0-12)</i>	<i>AUC (0-∞)</i>	<i>Cmáx</i>
<i>Mínimo</i>	61	62.20	10.90
<i>Media</i>	84.02	85.77	17.91
<i>Máximo</i>	124	131.80	25.60
<i>Desviación típica</i>	17.66	18.74	4.16

Tabla 6. Resumen estadístico de las variables seleccionadas: AUC (0-t), AUC (0-∞), Cmáx.

De los datos en su conjunto la media de AUC (0-12) es igual a 84.02 y su desviación típica es igual a 17.66; la media de AUC (0-∞) es igual a 85.77 y su desviación típica es de 18.74; la media de Cmáx es igual a 17.91 y la desviación típica es de 4.16.

Se realizó una transformación logarítmica de los datos y a su separación por factores (multifactor y referencia). Todo el conjunto de datos con las transformaciones logarítmicas se nombró mydata_log mientras que los datos separados por factores: mydata_referencia_log mydata_multifactor_log respectivamente. Se creó otro documento que contenía el cociente (M/R) los datos logarítmicos de las tres variables escogidas.

```
mydata_log<- cbind(log10(mydata$`AUC(0-12)`),log10(mydata$`AUC(0)`),log
10(mydata$Cmáx),data=mydata)
names(mydata_log)<-cbind("logAUC12", "logAUC0", "logCmáx","Voluntario", "
AUC(0-12)", "AUC(0)", "Cmáx","Tmáx","ka","ke", "t1/2", "%AUCExtrap", "Medica
mento")
mydata_log

## logAUC12 logAUC0 logCmáx Voluntario AUC(0-12) AUC(0) Cmáx Tmáx
ka
## 1 1.872156 1.882525 1.037426 1 74.5 76.3 10.9 2.56 0.38
## 2 1.972666 1.980003 1.408240 2 93.9 95.5 25.6 0.75 3.37
## 3 1.909021 1.920123 1.187521 3 81.1 83.2 15.4 1.86 0.76
## 4 2.093422 2.119915 1.225309 5 124.0 131.8 16.8 2.85 0.40
## 5 1.890421 1.900367 1.267172 7 77.7 79.5 18.5 1.15 1.77
```

## 6	1.860338	1.862728	1.176091	8	72.5	72.9	15.0	1.78	0.62
## 7	1.908485	1.912222	1.250420	9	81.0	81.7	17.8	1.57	0.92
## 8	1.927370	1.930949	1.227887	10	84.6	85.3	16.9	1.83	0.66
## 9	2.086716	2.095866	1.385606	11	122.1	124.7	24.3	1.83	0.70
## 10	1.902003	1.907949	1.178977	12	79.8	80.9	15.1	1.91	0.67
## 11	1.906874	1.913284	1.238046	13	80.7	81.9	17.3	1.62	0.88
## 12	1.846337	1.849419	1.278754	14	70.2	70.7	19.0	1.13	1.54
## 13	1.785330	1.793790	1.082785	1	61.0	62.2	12.1	1.73	0.86
## 14	1.880242	1.898176	1.143015	2	75.9	79.1	13.9	1.74	1.00
## 15	1.920645	1.925312	1.396199	3	83.3	84.2	24.9	0.82	2.70
## 16	1.986772	2.014521	1.294466	5	97.0	103.4	19.7	0.78	3.85
## 17	1.949390	1.959041	1.281033	7	89.0	91.0	19.1	1.37	1.37
## 18	1.907411	1.909556	1.350248	8	80.8	81.2	22.4	1.09	1.62
## 19	1.805501	1.814248	1.167317	9	63.9	65.2	14.7	1.35	1.29
## 20	2.039017	2.042182	1.382017	10	109.4	110.2	24.1	1.62	0.80
## 21	1.792392	1.795880	1.143015	11	62.0	62.5	13.9	1.58	0.84
## 22	1.846955	1.853090	1.176091	12	70.3	71.3	15.0	1.51	1.08
## 23	2.049993	2.055760	1.346353	13	112.2	113.7	22.2	1.74	0.83
## 24	1.842609	1.845098	1.181844	14	69.6	70.0	15.2	1.67	0.69
##	ke t1/2 %AUCExtrap Medicamento								
## 1	0.40	1.72	2.32	multifuentes					
## 2	0.35	1.99	1.66	multifuentes					
## 3	0.36	1.92	2.45	multifuentes					
## 4	0.30	2.29	5.91	multifuentes					
## 5	0.35	2.01	2.11	multifuentes					
## 6	0.51	1.36	0.44	multifuentes					
## 7	0.42	1.65	0.96	multifuentes					
## 8	0.45	1.55	0.83	multifuentes					
## 9	0.42	1.66	2.01	multifuentes					
## 10	0.40	1.73	1.36	multifuentes					
## 11	0.41	1.67	1.47	multifuentes					
## 12	0.45	1.56	0.67	multifuentes					
## 13	0.37	1.89	2.00	referencia					

```
## 14 0.29 2.37 4.03 referencia
## 15 0.42 1.66 1.01 referencia
## 16 0.23 3.05 6.27 referencia
## 17 0.33 2.10 2.21 referencia
## 18 0.45 1.53 0.52 referencia
## 19 0.37 1.87 2.03 referencia
## 20 0.46 1.49 0.73 referencia
## 21 0.46 1.50 0.72 referencia
## 22 0.37 1.90 1.41 referencia
## 23 0.38 1.84 1.29 referencia
## 24 0.51 1.35 0.46 referencia
```

```
mydata_referencia<-read.table("datos_referencia.txt", sep=" ")
```

```
names(mydata_referencia) <- c("Voluntario", "AUC(0-12)", "AUC(0)", "Cmáx",
Tmáx", "ka", "ke", "t1/2", "%AUCExtrap", "Medicamento")
```

```
mydata_multifuentes<-read.table("datos_multifuentes.txt", sep=" ")
```

```
names(mydata_multifuentes) <- c("Voluntario", "AUC(0-12)", "AUC(0)", "Cmáx",
Tmáx", "ka", "ke", "t1/2", "%AUCExtrap", "Medicamento")
```

```
mydata_multifuentes_log<- data.frame(log10(mydata_multifuentes$`AUC(0-12)`),
log10(mydata_multifuentes$`AUC(0)`),log10(mydata_multifuentes$Cmáx))
```

```
names(mydata_multifuentes_log)<- cbind("logAUC12", "logAUC0", "logCmáx")
```

```
mydata_referencia_log<-data.frame(log10(mydata_referencia$`AUC(0-12)`),log
10(mydata_referencia$`AUC(0)`),log10(mydata_referencia$Cmáx))
```

```
names(mydata_referencia_log)<- cbind("logAUC12", "logAUC0", "logCmáx")
```

```
summary(mydata_multifuentes_log)
```

```
## logAUC12 logAUC0 logCmáx
## Min. :1.846 Min. :1.849 Min. :1.037
## 1st Qu.:1.886 1st Qu.:1.896 1st Qu.:1.185
## Median :1.908 Median :1.913 Median :1.233
## Mean :1.931 Mean :1.940 Mean :1.238
## 3rd Qu.:1.939 3rd Qu.:1.943 3rd Qu.:1.270
## Max. :2.093 Max. :2.120 Max. :1.408
```

```
summary(mydata_referencia_log)
```

```
## logAUC12 logAUC0 logCmáx
## Min. :1.785 Min. :1.794 Min. :1.083
## 1st Qu.:1.833 1st Qu.:1.837 1st Qu.:1.161
## Median :1.894 Median :1.904 Median :1.231
## Mean :1.901 Mean :1.909 Mean :1.245
## 3rd Qu.:1.959 3rd Qu.:1.973 3rd Qu.:1.347
## Max. :2.050 Max. :2.056 Max. :1.396
```

```
mydata_m.r <- (mydata_multifuentes_log/mydata_referencia_log)
```

```
summary(mydata_m.r)
```

```
## logAUC12 logAUC0 logCmáx
## Min. :0.9302 Min. :0.9307 Min. :0.8505
## 1st Qu.:0.9739 1st Qu.:0.9741 1st Qu.:0.9118
## Median :1.0159 Median :1.0160 Median :0.9736
## Mean :1.0182 Mean :1.0181 Mean :1.0019
## 3rd Qu.:1.0503 3rd Qu.:1.0502 3rd Qu.:1.0739
## Max. :1.1642 Max. :1.1670 Max. :1.2320
```

Markdown 2. Markdown de la transformación logarítmica de los datos, de la creación de nuevos documentos que posteriormente serán útiles y los estadísticos principales con R Studio.

Con los archivos obtenidos se realizaron los análisis de la varianza (markdown 3) y dos pruebas T Student: una con los datos transformados logarítmicamente

comparando las medias entre los dos grupos (markdown 5) y otra con los datos transformados a la división (M/R) con transformación logarítmica (markdown 4). Los markdowns de R se muestran a continuación. Asumiendo una distribución normal de los datos y una varianza homogénea.

```

anova1<- aov(lm(cbind(`AUC(0-12)`, `AUC(0)`, Cmáx, Voluntario, Tmáx, ka,
ke, `t1/2`, `%AUCExtrap` ) ~ as.factor(Medicamento), data=mydata))
anova1

## Call:
## aov(formula = lm(cbind(`AUC(0-12)`, `AUC(0)`, Cmáx,
## Tmáx, ka, ke, `t1/2`, `%AUCExtrap` ) ~ as.factor(Medicamento),
## data = mydata))
##
## Terms:
##          as.factor(Medicamento) Residuals
## resp 1          190.970 6980.369
## resp 2          206.507 7867.447
## resp 3           0.882 397.457
## resp 4           0.614  5.032
## resp 5           0.756 17.555
## resp 6           0.001  0.104
## resp 7           0.086  3.107
## resp 8           0.01  54.69
## Deg. of Freedom          1    22
##
## Residual standard errors: 17.81262 18.91061 4.250437 4.37884 0.4782512
0.8932775 0.06863386 0.375777 1.576684
## Estimated effects may be unbalanced

summary(anova1)

## Response AUC(0-12) :
##          Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
## as.factor(Medicamento) 1 191.0 190.97 0.6019 0.4461

```

```

## Residuals          22 6980.4 317.29
##
## Response AUC(0) :
##           Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
## as.factor(Medicamento) 1 206.5 206.51 0.5775 0.4554
## Residuals          22 7867.4 357.61
##
## Response Cmáx :
##           Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
## as.factor(Medicamento) 1 0.88 0.8817 0.0488 0.8272
## Residuals          22 397.46 18.0662
##
##
## Response Tmáx :
##           Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
## as.factor(Medicamento) 1 0.6144 0.61440 2.6862 0.1154
## Residuals          22 5.0319 0.22872
##
##
## Response ka :
##           Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
## as.factor(Medicamento) 1 0.7561 0.75615 0.9476 0.3409
## Residuals          22 17.5548 0.79794
##
##
## Response ke :
##           Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
## as.factor(Medicamento) 1 0.00135 0.0013500 0.2866 0.5978
## Residuals          22 0.10363 0.0047106
##
##
## Response t1/2 :
##           Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
## as.factor(Medicamento) 1 0.0864 0.08640 0.6119 0.4424
## Residuals          22 3.1066 0.14121
##

```

```

## Response %AUCExtrap :
##           Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
## as.factor(Medicamento) 1  0.01  0.0100  0.004  0.95
## Residuals           22 54.69  2.4859

anova2<- aov(lm(cbind(logAUC12, logAUC0, logCmax) ~ as.factor(Medicame
nto), data=mydata_log))
anova2

## Call:
## aov(formula = lm(cbind(logAUC12, logAUC0, logCmax) ~ as.factor(Medica
mento),
## data = mydata_log))
##
## Terms:
##           as.factor(Medicamento) Residuals
## resp 1           0.00569033 0.16448621
## resp 2           0.00566405 0.17585704
## resp 3           0.00028659 0.23240601
## Deg. of Freedom           1           22
##
## Residual standard errors: 0.0864676 0.08940639 0.1027809
## Estimated effects may be unbalanced

summary(anova2)

## Response logAUC12 :
##           Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
## as.factor(Medicamento) 1 0.00569 0.0056903 0.7611 0.3924
## Residuals           22 0.16449 0.0074766
##
## Response logAUC0 :
##           Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
## as.factor(Medicamento) 1 0.005664 0.0056640 0.7086 0.409
## Residuals           22 0.175857 0.0079935

```



```
##
## Response logCmáx :
##           Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
## as.factor(Medicamento) 1 0.000287 0.0002866 0.0271 0.8707
## Residuals           22 0.232406 0.0105639
```

Markdown 3. Markdown del análisis de las varianzas de los datos sin transformar y de los transformados logarítmicamente mediante ANOVA.

```
with(mydata_m.r, (t.test(logAUC12, alternative='two.sided', mu=1.001, conf.level=.90)))
```

```
##
## One Sample t-test
##
## data: logAUC12
## t = 0.94254, df = 11, p-value = 0.3662
## alternative hypothesis: true mean is not equal to 1.001
## 90 percent confidence interval:
## 0.9853831 1.0511155
## sample estimates:
## mean of x
## 1.018249
```

```
with(mydata_m.r, (t.test(logAUC0, alternative='two.sided', mu=1.0016, conf.level=.90)))
```

```
##
## One Sample t-test
##
## data: logAUC0
## t = 0.90157, df = 11, p-value = 0.3866
## alternative hypothesis: true mean is not equal to 1.0016
## 90 percent confidence interval:
## 0.985254 1.050903
## sample estimates:
```

```

## mean of x
## 1.018078

with(mydata_m.r, (t.test(logCmáx, alternative='two.sided', mu=0.994, conf.level
=.90)))

##
## One Sample t-test
##
## data: logCmáx
## t = 0.21938, df = 11, p-value = 0.8304
## alternative hypothesis: true mean is not equal to 0.994
## 90 percent confidence interval:
## 0.9368854 1.0670099
## sample estimates:
## mean of x
## 1.001948

```

Markdown 4. T test de una muestra para las medias de cada una de las variables.

```

t.test(logAUC0~Medicamento, alternative='two.sided', conf.level=.90, var.equal
=TRUE, data=mydata_log)

##
## Two Sample t-test
##
## data: logAUC0 by Medicamento
## t = 0.84177, df = 22, p-value = 0.409
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
## 90 percent confidence interval:
## -0.03195107 0.09340049
## sample estimates:
## mean in group multifuente mean in group referencia
##          1.939613          1.908888

```

```
t.test(logAUC12~Medicamento, alternative='two.sided', conf.level=.90, var.equal=TRUE, data=mydata_log)
```

```
##  
## Two Sample t-test  
##  
## data: logAUC12 by Medicamento  
## t = 0.8724, df = 22, p-value = 0.3924  
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0  
## 90 percent confidence interval:  
## -0.02981971 0.09141154  
## sample estimates:  
## mean in group multifuente mean in group referencia  
##          1.931317          1.900521
```

```
t.test(logCmáx~Medicamento, alternative='two.sided', conf.level=.90, var.equal=TRUE, data=mydata_log)
```

```
##  
## Two Sample t-test  
##  
## data: logCmáx by Medicamento  
## t = -0.16471, df = 22, p-value = 0.8707  
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0  
## 90 percent confidence interval:  
## -0.07896284 0.06514033  
## sample estimates:  
## mean in group multifuente mean in group referencia  
##          1.238454          1.245365
```

Markdown 5. Markdown del análisis de las medias de los datos transformados logarítmicamente mediante T test.

Resultados ANOVA

Los análisis de la varianza (a continuación) en función del factor tipo de medicamento con la hipótesis nula: los dos medicamentos tienen la misma media para cada una de las variables respectivamente y la hipótesis alternativa: los dos medicamentos tienen una media diferente para cada una de las variables respectivamente. Demuestran que:

- Con los datos sin tratar:
 - Las medias para los dos grupos (referencia y multifuente) para la variable AUC(0-12) son iguales con un pvalor de 0.446.
 - Las medias para los dos grupos para la variable AUC $_{0-\infty}$ (AUC $_0$ en el markdown) son iguales con un pvalor de 0.455.
 - Las medias para los dos grupos para la variable C $_{\max}$ son iguales con un pvalor 0.827.
 - Las medias para los dos grupos para la variable T $_{\max}$ son iguales con un pvalor 0.115.
 - Las medias para los dos grupos para la variable K $_a$ son iguales con un pvalor 0.340.
 - Las medias para los dos grupos para la variable K $_e$ son iguales con un pvalor 0.597.
 - Las medias para los dos grupos para la variable T 1/2 son iguales con un pvalor 0.442.
 - Las medias para los dos grupos para la variable %AUC $_{\text{Extrap}}$ son iguales con un pvalor 0.95.
- Con los datos transformados a logaritmo natural:
 - Las medias para los dos grupos para la variable AUC (0-12) son iguales con un pvalor de 0.392.
 - Las medias para los dos grupos para la variable AUC $_{0-\infty}$ (AUC $_0$ en el markdown) son iguales con un pvalor de 0.409.
 - Las medias para los dos grupos para la variable C $_{\max}$ son iguales con un pvalor 0.870.

En ninguna comparación se obtienen diferencias significativas por lo tanto no se observan diferencias entre las distintas variables ya sean sin tratar o transformadas logarítmicamente entre los dos grupos para todas las variables

observadas. Por lo tanto tan solo debemos realizar un análisis entre las medias de AUC y $C_{m\acute{a}x}$ para cumplir con los requisitos de la OMS (Intervalos de confianza para la media de cada variable con los datos transformados a al cociente del logaritmo natural entre multifuente y referencia deben estar entre 0.8 y 1.2)[5] .

AUC (0-12)

<i>Fuente de variación</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Media de cuadrados</i>	<i>Valor F</i>	<i>Pvalor</i>
<i>Tipo de medicamento</i>	1	191.0	190.97	0.601	0.446
<i>Residual</i>	22	6980.4	317.29		

Tabla 7. Tabla ANOVA para la variable AUC (0-12) con los datos sin modificar.

AUC (0-∞)

<i>Fuente de variación</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Media de cuadrados</i>	<i>Valor F</i>	<i>Pvalor</i>
<i>Tipo de medicamento</i>	1	206.5	206.51	0.577	0.455
<i>Residual</i>	22	7867.4	357.61		

Tabla 8. Tabla ANOVA para la variable AUC (0-∞) con los datos sin modificar.

$C_{m\acute{a}x}$

<i>Fuente de variación</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Media de cuadrados</i>	<i>Valor F</i>	<i>Pvalor</i>
<i>Tipo de medicamento</i>	1	0.88	0.881	0.048	0.827
<i>Residual</i>	22	397.46	18.066		

Tabla 9. Tabla ANOVA para la variable $C_{m\acute{a}x}$ con los datos sin modificar.

T_{máx}

<i>Fuente de variación</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Media de cuadrados</i>	<i>Valor F</i>	<i>Pvalor</i>
<i>Tipo de medicamento</i>	1	0.614	0.614	2.686	0.115
<i>Residual</i>	22	5.031	0.228		

Tabla 10. Tabla ANOVA para la variable T_{máx} con los datos sin modificar.

K_a

<i>Fuente de variación</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Media de cuadrados</i>	<i>Valor F</i>	<i>Pvalor</i>
<i>Tipo de medicamento</i>	1	0.756	0.756	0.947	0.340
<i>Residual</i>	22	17.554	0.797		

Tabla 11. Tabla ANOVA para la variable K_a con los datos sin modificar.

K_e

<i>Fuente de variación</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Media de cuadrados</i>	<i>Valor F</i>	<i>Pvalor</i>
<i>Tipo de medicamento</i>	1	0.001	0.001	0.286	0.597
<i>Residual</i>	22	0.103	0.004		

Tabla 12. Tabla ANOVA para la variable K_e con los datos sin modificar.

T ½

<i>Fuente de variación</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Media de cuadrados</i>	<i>Valor F</i>	<i>Pvalor</i>
<i>Tipo de medicamento</i>	1	0.086	0.086	0.611	0.442
<i>Residual</i>	22	3.106	0.141		

Tabla 13. Tabla ANOVA para la variable C_{máx} con los datos sin modificar.

%AUC_{Extrap}

<i>Fuente de variación</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Media de cuadrados</i>	<i>Valor F</i>	<i>Pvalor</i>
<i>Tipo de medicamento</i>	1	0.01	0.01	0.004	0.95
<i>Residual</i>	22	54.69	2.485		

Tabla 14. Tabla ANOVA para la variable C_{máx} con los datos sin modificar.

Log AUC (0-12)

<i>Fuente de variación</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Media de cuadrados</i>	<i>Valor F</i>	<i>Pvalor</i>
<i>Tipo de medicamento</i>	1	0.005	0.005	0.761	0.392
<i>Residual</i>	22	0.164	0.007		

Tabla 15. Tabla ANOVA para la variable AUC (0-12) con los datos transformados en logaritmo natural.

Log AUC (0-∞)

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	Valor F	Pvalor
Tipo de medicamento	1	0.005	0.005	0.708	0.409
Residual	22	0.175	0.007		

Tabla 16. Tabla ANOVA para la variable AUC (0-∞) con los datos transformados en logaritmo natural.

Log C_{máx}

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	Valor F	Pvalor
Tipo de medicamento	1	0.0002	0.0002	0.027	0.870
Residual	22	0.232	0.010		

Tabla 17. Tabla ANOVA para la variable C_{máx} con los datos transformados en logaritmo natural.

Resultados T student

Medicamento	Log (AUC ₀₋₁₂)	Log AUC (0-∞)	Log C _{máx}
Referencia	1.901	1.909	1.245
Multifuentes	1.931	1.940	1.238
M/R	1.001	1.016	0.994

Tabla 18. Resumen de medias del medicamento de referencia y el multifuente. Cociente entre las medias de los medicamentos.

Analizando las medias de los parámetros seleccionados (AUC y C_{máx}) convertidos a logaritmo natural del medicamento de referencia y el multifuente son similares. Los cocientes de las medias transformadas a logaritmo natural de las variables son 1.001, 1.016 y 1.237 respectivamente.

Al realizar el T test con un nivel de confianza del 90% para comprobar si las medias de los cocientes eran iguales a las medias calculadas (1.001, 1.016 y 1.237) y sus intervalos de confianza se demostró que sí con unos pvalores de 0.366, 0.386, 0.830 todos mayores que 0.10. Se utilizó el documento previamente creado del cociente entre los valores logarítmicos de las tres variables. Se acepta la hipótesis nula: las medias son iguales a las calculadas, los intervalos están entre 0.8 y 1.2 así que las muestras son bioequivalentes.

Tabla 19 Tabla resumen del T test realizado para las medias de los datos transformados al cociente del logaritmo entre el medicamento multifuente y el de referencia (M/R), demostrando que las medias son iguales que las calculadas anteriormente a partir de las medias de cada grupo (multifuente y referencia) de 3 los datos transformados a logaritmo (tabla 6).

<i>Variable</i>	<i>t</i>	<i>GL</i>	<i>Pvalor</i>	<i>IC(90%)</i>	<i>M</i>	<i>Sig.</i>
<i>Log(AUC₀₋₁₂)</i>	0.942	11	0.366	0.985- 1.051	1.018	>0.10
<i>Log(AUC_{0-∞})</i>	0.901	11	0.386	0.985- 1.050	1.018	>0.10
<i>Log(C_{máx})</i>	0.219	11	0.830	0.936- 1.067	1.001	>0.10

Nota: t: valor T en la prueba T-student, GL: grados de libertad, IC: intervalo de confianza al 90%, M: media, Sig: nivel de significación ($\alpha=0.90$).

Resultados T Student

Mediante un T test (test de T Student) con un nivel de confianza del 90% donde la hipótesis nula es que las dos medias son iguales mientras que la hipótesis alternativa es que las dos medias son diferentes, se verifica que:

- Las medias de Log AUC (0-t) de ambos medicamentos son iguales con un pvalor (0.409) superior a 0.10 y con el intervalo de confianza: -0.0319 0.0934.

- Las medias de Log (AUC0-∞) de ambos medicamentos son iguales con un pvalor (0.392) superior a 0.10 y con el intervalo de confianza: -0.0298 0.0914.
- Las medias de Log C_{máx} de ambos medicamentos son iguales con un pvalor (0.8707) superior a 0.10 y con el intervalo de confianza: -0.0789 0.0651.

Tabla 20. Resumen del t test de comparación de medias entre grupos (multifunte y referencia) de cada uno de los parámetros (AUC (0-12), AUC (0-∞) y C_{máx}) con los datos transformados al logaritmo natural.

	<i>t</i>	<i>G.L.</i>	<i>Pvalor</i>	<i>IC</i>	<i>Mm</i>	<i>Mr</i>	<i>Sig.</i>
<i>Log (AUC0-12)</i>	0.872	22	0.392	-0.029 0.091	1.931	1.900	>0.10
<i>Log(AUC0-∞)</i>	0.841	22	0.409	-0.031 0.093	1.939	1.908	>0.10
<i>Log(C_{máx})</i>	-0.164	22	0.870	-0.078 0.065	1.238	1.245	>0.10

Nota: t: valor T en la prueba T-student, GL: grados de libertad, IC: intervalo de confianza al 90%, Mm: media multifunte, Mr: media referencia, Sig: nivel de significación ($\alpha=0.90$).

9.3. Conclusiones del estudio estadístico

Como conclusiones del estudio estadístico encontramos:

- No hay diferencias entre los dos grupos para ninguna de las variables con un nivel de significación del 90%. Se muestra en las tablas de la 10 a la 20.

- No hay diferencias entre los dos grupos con los datos transformados logarítmicamente con un nivel de significación del 90%. Se muestra en la tabla 9.
- Las medias de los datos transformados al cociente del logaritmo entre las variables del medicamento multifuente y del medicamento de referencia entran dentro del intervalo de confianza asignado por la OMS (0.8-1.2). Se muestra en la tabla 8.
- Los dos fármacos son bioequivalentes.

10. Discusión

Las bioequivalencias son un factor muy importante a la hora de determinar si un medicamento original puede ser sustituido por un genérico en el mercado [1]. En Perú dónde se realizó el estudio de referencia no se exige evidenciar la equivalencia terapéutica para los medicamentos tan solo se realiza la vigilancia sanitaria a través de control de calidad post registro. Por otro lado España sí que es un requisito indispensable. [5] [14]

El estudio peruano [5] fue de gran importancia, por ser uno de los primeros en su tipo en realizarse para establecer la intercambiabilidad de los medicamentos según las exigencias de la OMS [12]. En ambos estudios se siguen los requisitos de la OMS para que dos fármacos sean bioequivalentes. [5][14]

En el estudio español del ibuprofeno en comprimidos de 600mg [14] se observa la participación 18 de 6 más que el peruano, por lo tanto tiene un mayor tamaño muestral que produce una mejor estimación de los parámetros. [5]

Los estudios tuvieron un diseño similar ambos son aleatorizados, abiertos, cruzado y balanceado, de 2 períodos y 2 formulaciones. [5][14] Los voluntarios tomaban el fármaco en ayunas. Las muestras fueron recogidas a tiempos

similares mientras que en el estudio realizado por (español) se recogieron las muestras a las (0 h) y 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 h después de la administración del fármaco[14], en el estudio realizado por (peruano) se recogieron las muestras a las 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8 y 12 horas.[5]

En ambos estudios para determinar la bioequivalencia entre los comprimidos se analizaron los parámetros AUC_{0-t}, AUC (0-∞), C_{máx} pero en el estudio español a parte de dichos parámetros se analizaron C_{máx}/AUC y T_{máx}. El estudio español por lo tanto mide más factores que pueden diferenciar los dos conceptos. En el presente Trabajo al realizar el estudio estadístico se analizaron dichos factores pero tan solo realizando un análisis de la varianza. [14][5]

El análisis estadístico del artículo español se realizó con el programa PKEQ® (versión 20/1/96), diseñado y validado específicamente para este tipo de análisis. Por otro lado el análisis estadístico del artículo peruano se realizó con Microsoft Excel 2003 y con STATA7.0. En el presente trabajo se utilizó R Studio para realizar el estudio estadístico de los datos. [14][5]

11. Conclusiones

11.1. Lecciones aprendidas

Con el presente trabajo se ha conocido lo que son los estudios de bioequivalencias, sus principales características y las herramientas estadísticas y bioinformáticas que se utilizan. Se ha aprendido a realizar el análisis estadístico. Por otra parte se ha aprendido a tener un ritmo de trabajo constante y autónomo; a realizar búsquedas bibliográficas exhaustivas.

11.2. Objetivos cumplidos

Los objetivos del trabajo planteados en el inicio del trabajo son:

- Buscar y definir qué herramientas bioinformáticas y estadísticas aplicamos en cada caso.
- Conocer cómo aplicarlas dependiendo de la bioequivalencia y de los fármacos con los que estemos llevando a cabo el estudio.
- Evaluar y comparar fármacos.
- Concluir si los fármacos son bioequivalentes o no.

Como se ha podido observar a lo largo del desarrollo de éste, se han cumplido.

Concluyéndose que:

- Los estudios de bioequivalencia son de gran importancia para demostrar la bioequivalencia entre dos fármacos (multifuelle y referencia).
- Normalmente se utilizan las mismas tres variables principales para comprobar dicha bioequivalencia (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $C_{m\acute{a}x}$).
- Las herramientas estadísticas utilizadas para determinar la bioequivalencia suelen ser análisis de la varianza y test t student.
- Las herramientas bioinformáticas tienen más variabilidad entre los diferentes estudios de bioequivalencias ya que se pueden utilizar

distintos softwares estadísticos para llevar a cabo los mismos cálculos.
[5][13]

- La parte estadística del estudio se realizó con el software R Project, realizando diferentes test de hipótesis: análisis de la varianza y test de t student.
- Se demostró con dichos tests que los fármacos eran bioequivalentes como se puede ver en las tablas de la 8 a la 18 del apartado Realización del estudio estadístico del capítulo 9.

11.3. Seguimiento de la planificación

Se han cumplido los términos que se estipularon en un inicio y se han entregado todas las pruebas de evaluación continua (PECs) a tiempo. A pesar de que ha sido de gran dificultad combinar la realización del trabajo con las otras asignaturas del máster debido a la coincidencia de las pruebas de evaluación continuada de éstas con el trabajo. La comunicación con la tutora a veces ha sido complicada debido a problemas en la red que se han terminado solucionando pero también ha sido un factor que ha retrasado las entregas dentro de las PECs.

11.4. Líneas de trabajo futuras

El presente trabajo sigue las pautas del estudio seleccionado a la hora de realizar el análisis estadístico. Las posibles líneas futuras podrían ser la búsqueda y aplicación de nuevas herramientas estadísticas y bioinformáticas que se puedan aplicar a los estudios de bioequivalencias.

12. Glosario

Medicamentos originales: son aquellos pertenecientes al laboratorio fabricante, con patente vigente. [2]

Equivalentes farmacéuticos: formulaciones farmacéuticas que contienen la misma cantidad de la misma sustancia activa, en las mismas formas de dosificación y que cumplen los mismos o similares estándares farmacopeicos que el original. [2]

Alternativas farmacéuticas: productos medicinales que contienen el mismo principio activo pero en diferente preparación química (sal, éster, etc), forma de dosificación, potencia, etc. [2]

Medicamento genérico: es aquel vendido bajo la denominación del principio activo, que es bioequivalente a la marca original, con igual composición, forma farmacéutica y biodisponibilidad que ésta. [2]

Biodisponibilidad: la velocidad y la magnitud de absorción de un fármaco desde una forma de dosificación hasta su sitio de acción (biofase) en el organismo. [2]

Biodisponibilidad absoluta: es una medida de la eficacia de la vía de administración. La vía intravenosa la referencia absoluta porque cuando se inyecta por esta vía, ingresa al medio interno el 100% de la dosis administrada. [2]

Biodisponibilidad relativa: medida de la absorción de un mismo principio activo desde dos formas farmacéuticas similares. [2]

Farmacocinética: la ciencia que estudia el movimiento de un fármaco dentro del cuerpo, por lo tanto, estudia cómo se desplaza desde su absorción hasta la

circulación general, cómo se distribuye el medicamento en los órganos y cómo se elimina. [13]

C_{máx}: concentración máxima plasmática de fármaco absorbido. [13]

T_{máx}: Tiempo estimado en el que se alcanza la máxima concentración (C_{máx}).

AUC: Área bajo la curva de concentración plasmática es la integral de las concentraciones plasmáticas. [13]

AUC_{0-∞}: sumatorio de todas las posibles infinitas concentraciones plasmáticas que puedan existir. [13]

T_{1/2}: semivida de eliminación es el tiempo en el cual las concentraciones iniciales del fármaco han disminuido a la mitad. [13]

$$t_{1/2el} = \frac{\ln 2}{k_{el}} = \frac{0.693}{k_{el}}$$

K_e : es la constante de eliminación que se define como la velocidad con la que el fármaco se elimina del organismo y se calcularía a partir de la fórmula anterior. [13]

K_a: es constante de absorción que se define como la velocidad con la que los tejidos y órganos absorben el medicamento. [13]

13. Bibliografía

- [1] Olga Laosa, Pedro Guerra, José Luis López-Durán, Beatriz Mosquera, Jesús Frías, Estudios de bioequivalencia: La necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos, Rev Peru Med Exp Salud Publica, 553-562, 26/4, 2009.
- [2] Rossanna Di Maio, Jorge Moreale Entendiendo los estudios de bioequivalencia, Biomedicina, 7/2, 2012.
- [3]<http://mundoasistencial.com/ibuprofeno/> [08/05/2017]
- [4]<http://www.vademecum.es/principios-activos-Ibuprofeno-M01AE01> [08/05/2017]
- [5] Ofelia Villalva-Rojas, Miguel Grande-Ortíz, Juan Ortiz, Jacqueline Isasi, Dula Yantas y Víctor Fiestas. ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DEL Ibuprofeno 400 mg TABLETAS. Rev. Peru Med Exp Salud Pública. 356-62, 24/4, 2007.
- [6] Francisca Ríus y Julia Wörnberg, Bioestadística, 2 ed., Paraninfo, Barcelona, 2014.
- [7] [23/05/2017] http://www.vitutor.com/estadistica/descriptiva/a_10.html
- [8] [23/05/2017] http://www.vitutor.com/estadistica/descriptiva/a_16.html
- [9] [23/05/2017] http://www.vitutor.com/estadistica/descriptiva/a_15.html
- [10] [23/05/2017] <http://www.stat.yale.edu/Courses/1997-98/101/confint.htm>
- [11] Hugo Cohen-Sabban y Maria Gonzalez Yibirín. Estudio comparativo sobre la Bioequivalencia de Amoxicilina - Clavulánico 875/125 mg de Laboratorios Leti S.A.V., administrados en dosis única frente a Amoxicilina - Clavulánico 875/125 mg de Laboratorios Glaxo Smith Kline (Augmentin®), en una población de voluntarios sanos. 2011.

- [12] World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report. Geneva: WHO; 2006. WHO Technical Report Series 937.
- [13] Dr. Enrique A. Formentini. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO Y PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS.
- [14] E. Menoyo, Pere N. Roset Arissó, Magí Farré Albaladejo, J.A. Pascual, Sergio Abanades León, Estudio de la biodisponibilidad en magnitud y en velocidad de comprimidos de ibuprofeno, Reumatología clínica, 155-160, 1/3, 2005.
- [15] [05/04/2017] <https://www.r-project.org/about.html>
- [16][05/04/2017] <http://www.statistics.com/software-directory/equivtest/>
- [17] [05/04/2017] <https://www.stata.com/why-use-stata/>
- [18] [23/05/2017] <https://cran.r-project.org/doc/manuals/r-release/R-intro.html#Examining-the-distribution-of-a-set-of-data>
- [19] [24/05/2017] http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732001000400008
- [20] [24/05/2017] http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-569X2004000200012

14. Anexos

Se adjuntan:

- El manual de R por si se quiere consultar más detalles de cómo se lleva a cabo la estadística con R y cuáles son los comandos que se utilizan.
- El artículo en el que se basa el estudio estadístico que se ha realizado en el presente trabajo